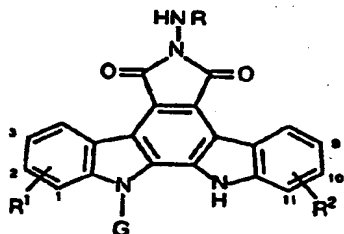


PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

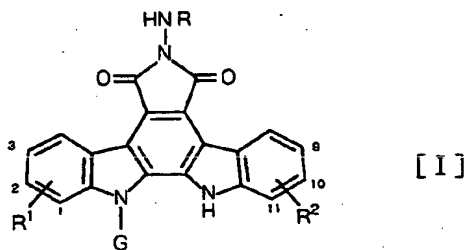


(51) 国際特許分類6 C07H 17/02, A61K 31/70	A1	(11) 国際公開番号 WO97/09339 (43) 国際公開日 1997年3月13日(13.03.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02404 (22) 国際出願日 1996年8月28日(28.08.96) (30) 優先権データ 特願平7/251855 1995年9月5日(05.09.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小尻勝久(KOJIRI, Katsuhisa)[JP/JP] 近藤久雄(KONDO, Hisao)[JP/JP] 荒川浩治(ARAKAWA, Hiroharu)[JP/JP] 大久保満(OHKUBO, Mitsuru)[JP/JP] 須田寛之(SUDA, Hiroyuki)[JP/JP] 〒300-33 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: ANTITUMOR INDOLOPYRROLOCARBAZOLE DERIVATIVES (54) 発明の名称 抗腫瘍性インドロピロロカルバゾール誘導体 <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> (57) Abstract Compounds represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R represents C ₂₋₄ alkyl having 1 to 3 hydroxyl groups; R ¹ and R ² represent each hydrogen or OH; and G represents pentose or hexose, provided that R ¹ and R ² do not represent hydrogen at the same time, and excluding the case where R ¹ is OH at the 1-position and R ² is OH at the 11-position when R is CH(CH ₂ OH) ₂ , and another case where R ¹ is OH at the 2-position and R ² is OH at the 10-position when R is CH(CH ₂ OH) ₂ . Because of having an excellent antitumor effect, the compounds are useful as an antitumor agent in the field of medicines.		

Best Available Copy

(57) 要約

本発明は、一般式



[式中、Rは1～3個の水酸基を有する炭素数2～4個のアルキル基を示し、R¹及びR²は水素原子又はOHを示し、Gは五炭糖基又は六炭糖基を示す。但し、R¹及びR²が同時に水素原子であることがなく、またRがCH(CH₂OH)₂の時、R¹が1位のOHであって、R²が11位のOHである場合及びRがCH(CH₂OH)₂の時、R¹が2位のOHであって、R²が10位のOHである場合を除く]で表される化合物又はその製薬学的に許容しうる塩を提供するものである。

本発明の化合物は、優れた抗腫瘍効果を有することから医薬の分野において抗腫瘍剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PR	プエルトリコ
AT	オーストリア	EE	エストニア	KR	韓国	RO	ルーマニア
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LR	リベリア	RS	セルビア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BB	バハマ	GB	グレートブリテン及び北アイルランド連合王国	LT	リトアニア	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	LU	ルクセンブルク	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	HN	ホンデュラス	MC	モナコ	SN	セネガル
BF	ブルキナファソ	IE	アイルランド	MD	モルドバ	SS	南スーダン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MG	マダガスカル	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MK	マケドニア共和国	TG	トーゴ
CA	カナダ	IN	インド	ML	マリ	TH	タイ
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボワール	KZ	カザフスタン	NE	ニジェール	TU	トルクメニスタン
CM	カメルーン			NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国			NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CU	キューバ			NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国						

明 細 書

抗腫瘍性インドロピロカルバゾール誘導体

5 技術分野

本発明は医薬の分野で有用であり、さらに詳細には腫瘍細胞の増殖を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する新規なインドロピロカルバゾール誘導体、その中間体、製法及び用途に関する。

背景技術

10 癌化学療法の分野においては、すでに多数の化合物が抗腫瘍剤として実用化されている。しかしながら、様々な種類の腫瘍に対してその効果は必ずしも充分ではなく、またこれらの薬剤に対する腫瘍細胞の耐性の問題が抗腫瘍剤の臨床上的使用を複雑にしている [第 47 回日本癌学会総会記事、12～15 頁 (1988 年) 参照]。

15 このような状況下、癌治療の分野においては常に新規な制癌物質の開発が求められている。特に、既存の制癌物質に対する耐性を克服し、既存の制癌物質が十分に効果を発揮できない種類の癌に対して有効性を示す物質が必要とされている。

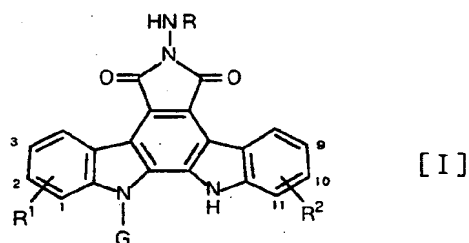
20 このような現状に鑑み、本発明者らは広く微生物代謝産物をスクリーニングした結果、抗腫瘍活性を有する新規な化合物 BE-13793C (12, 13-ジヒドロ-1, 11-ジヒドロキシ-5H-インドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7 (6H)-ジオン) を見出し、開示した [日本特開平 3-20277 号公報及びザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (J. Antibiotics) 第 44 巻、723～728 頁 (1991 年) 参照]。

25 その後、BE-13793C に化学修飾を加えて優れた抗腫瘍活性を有するインドロピロカルバゾール化合物を創製し、開示した (国際公開 WO 91/18003 及びヨーロッパ特許公開公報 EP 0545195 A1 参照)。

30 発明の開示

本発明者らは、先に開示したインドロピロカルバゾール系の抗腫瘍性化合物よりもさらに優れた抗腫瘍活性を有する化合物を創製することを目的に、インドロピロカルバゾール誘導体を多数合成し、その抗腫瘍活性について検討した結果、今回、下記一般式〔I〕で示される化合物が極めて優れた抗腫瘍活性、安定性及び安全性を有する新規化合物であることを見出した。

かくして、本発明は、一般式

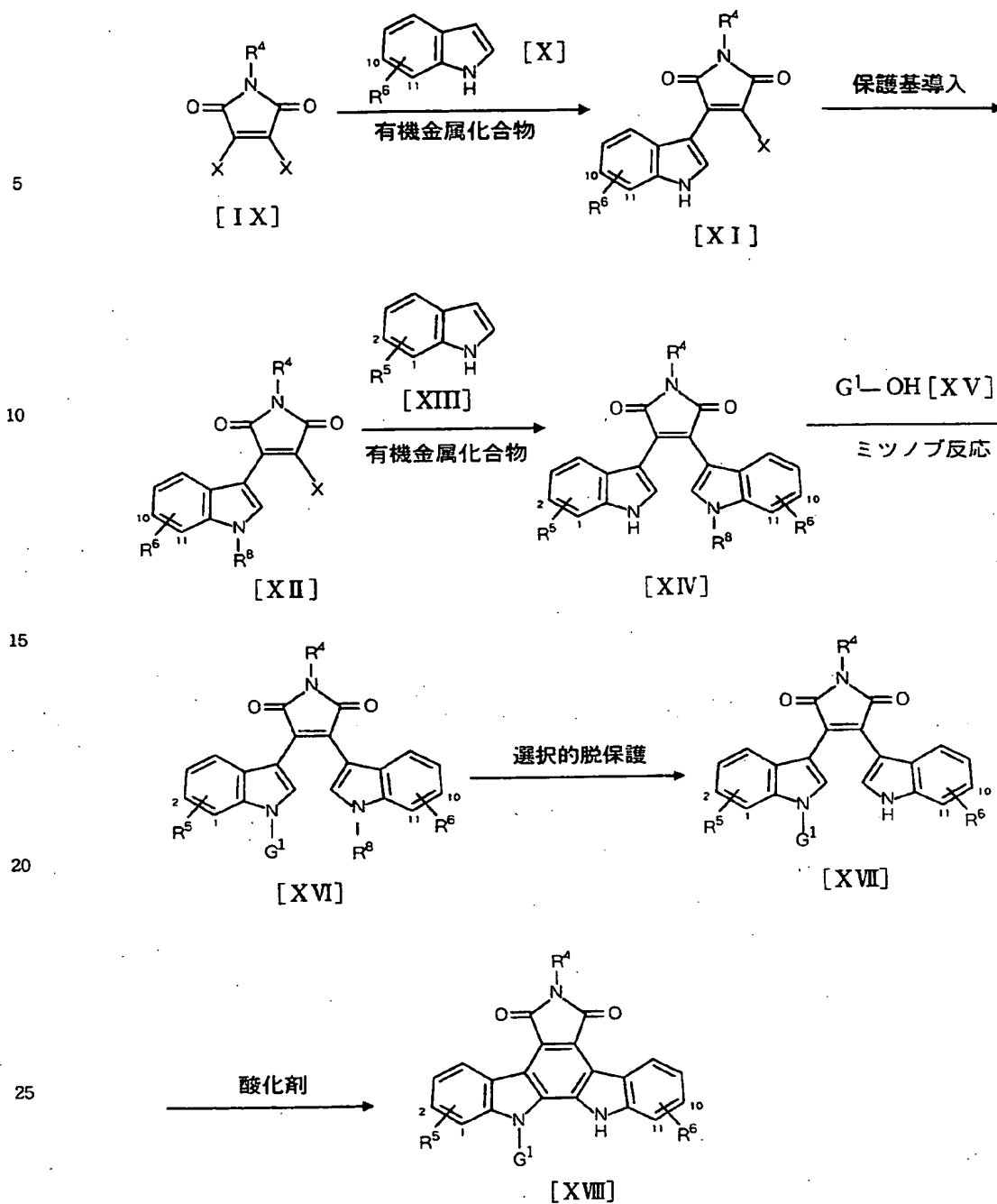


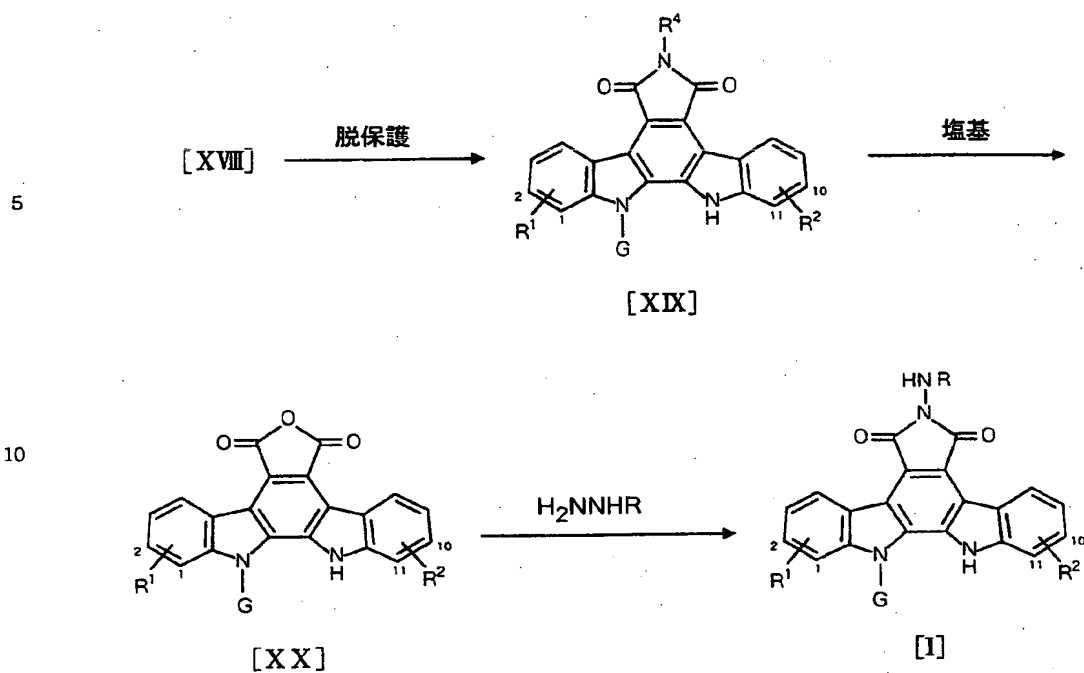
15 [式中、Rは1～3個の水酸基を有する炭素数2～4個のアルキル基を示し、R¹及びR²は水素原子又はOHを示し、Gは五炭糖基又は六炭糖基を示す。但し、R¹及びR²が同時に水素原子であることがなく、またRがCH(CH₂OH)₂の時、R¹が1位のOHであって、R²が11位のOHである場合及びRがCH(CH₂OH)₂の時、R¹が2位のOHであって、R²が10位のOHである場合を除く]で表される化合物又はその製薬学的に許容しうる塩、その中間体、製法及び用途に関する。

本発明化合物及び中間体の製造法について説明する。

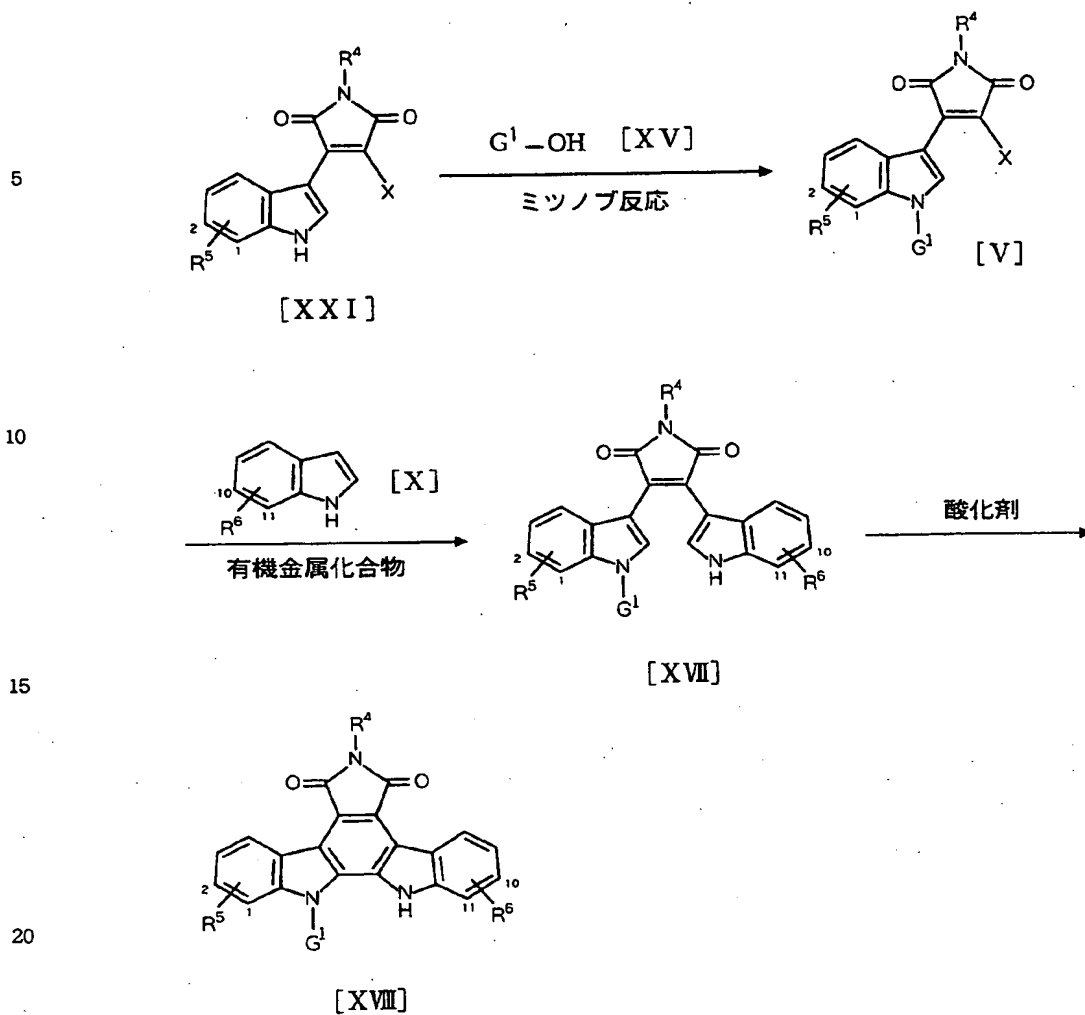
25 本発明化合物及び中間体は、以下の工程A～Eに示す方法で製造することができる。

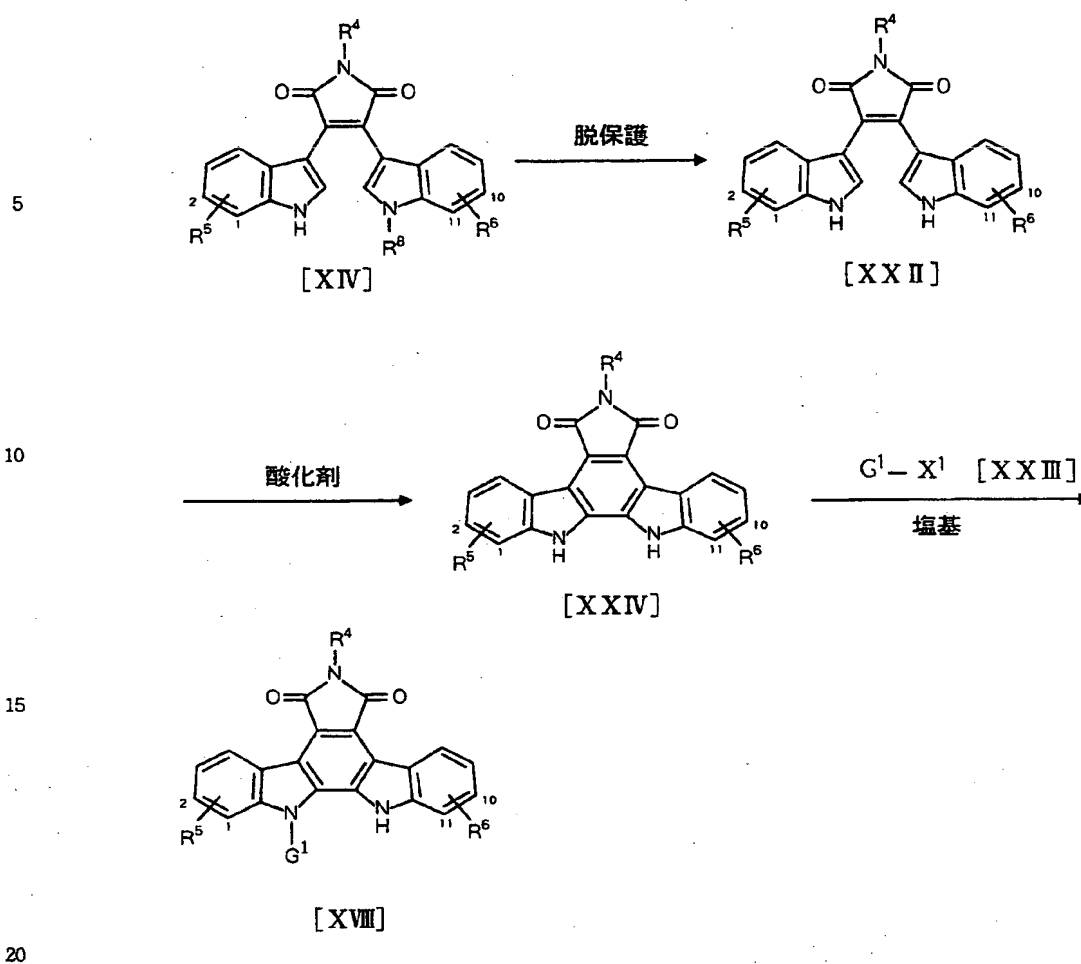
工程A

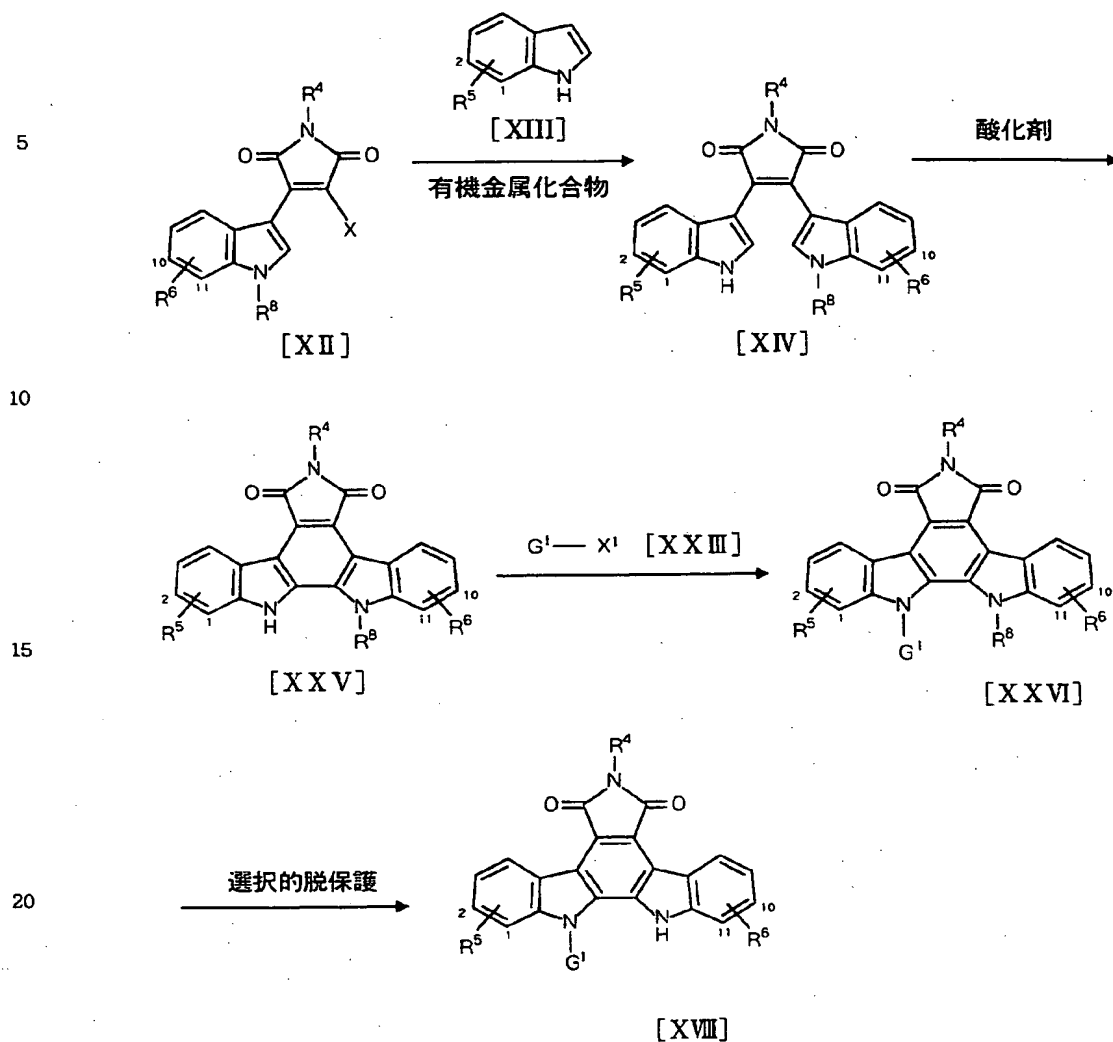




工程 B





工程E

特許請求の範囲及び上記工程A～Eにおいて用いられている記号及び用語の意味は次のとおりである。

Rは1～3個の水酸基を有する炭素数2～4個のアルキル基を示し、例えば、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CHOHCHOH}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CHOHCHOHCH}_2\text{OH}$ 等を挙げるこ

とが出来る。

R^1 及び R^2 は水素原子又はOHを示す。

R^3 は低級アルキル基、ベンジルオキシメチル基又はアラルキル基を示し、低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、sec-
5 プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1~6個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、アラルキル基とは、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等の炭素数7~12個のアラルキル基を意味する。

R^4 は、水素原子、低級アルキル基、ベンジルオキシメチル基又はアラル
10 キル基を示し、低級アルキル基及びアラルキル基の意味は R^3 において記載した意味と同様である。

R^5 及び R^6 は水素原子又は保護されたOHを示す。

使用し得る保護基としては、例えばベンジル基、トリル基、パラメトキシ
ベンジル基、ベンジルオキシメチル基等を挙げることができる。

15 G は五炭糖基又は六炭糖基を意味し、そして五炭糖基とはリボース、アラビノース、キシロース等を意味し、六炭糖基とはアロース、グルコース、マンノース、ガラクトース、グルコサミン、ガラクトサミン、ラムノース、2-デオキシグルコース、4-O-メチルグルコース、グルクロン酸等を意味する。

20 G^1 は保護された五炭糖基又は六炭糖基を意味し、そして五炭糖基又は六炭糖基の保護基としては、例えばベンジル基、トリル基、パラメトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル基等を挙げることができる。またイソプロピリデン基等のアセタール又はケタールの形で保護することも出来る。

R^7 は水素原子又はインドール骨格のアミノ基の保護基を示し、保護基と
25 しては、例えばtert-ブトキシカルボニル基、メチルオキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシメチル基、トリイソプロピルシリル基、2-トリメチルシリルエチルオキシメチル基、メシル基、トシル基等を挙げることができる。

R^8 はインドール骨格のアミノ基の保護基を示し、保護基の例は、上記と
30 同様である。

Xは脱離基であり、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を挙げることができる。

X'は脱離基であり、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、メシル基、トシル基等の有機スルホニルオキシ基等を挙げることができる。

一般式 [IX] 等で表されるマレイミド化合物類と一般式 [X] 等で表されるインドール化合物類を反応させ、一般式 [XI] 等で表される化合物を製造する際に使用する有機金属化合物とは、例えばブチルリチウム等のアルキルリチウム類、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等のアルカリ金属ヘキサアルキルジシラジド類、エチルマグネシウムブロミド、メチルマグネシウムクロリド等のグリニャール試薬等を意味する。

ミツノブ反応とは、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等の有機ホスフィン類とアゾジカルボン酸ジエチルエステル、アゾジカルボン酸ジtert-ブチルエステル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル、アゾジカルボン酸ジ-N, N-ジメチルアミド、アゾジカルボン酸ジ-N-メチルピペラジンアミド等のアゾジカルボン酸誘導体を用いて、グリコシド結合を形成する反応をいう [シンセシス (Synthesis), I, 1981年, p. 1~28参照]。

一般式 [XVII] 等で表されるインドール骨格を二個有する化合物に酸化剤を反応させて、一般式 [XVIII] 等で表されるインドロピロロカルバゾール化合物に変換する際に用い得る酸化剤とは、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (以下、DDQと略す)、 CuCl_2 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Cu}(\text{NO}_2)_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{COO})_2$ 等を意味する。

工程Aの説明

一般式 [IX] で表されるマレイミド化合物と、一般式 [X] で表されるインドール化合物との反応は、前記で述べた如く、リチウムヘキサメチルジシラジド等のアルカリ金属ヘキサアルキルジシラジド、エチルマグネシウム

ブロミド等のグリニャール試薬等を用いて行うことができ、この際に使用し得る溶媒としては、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等を挙げることができる。

5 反応温度は、通常、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 130^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $-20^{\circ}\text{C} \sim 110^{\circ}\text{C}$ である。

一般式 [X I] で表される化合物のインドール骨格のアミノ基に保護基を導入して一般式 [X I I] を製造することができる。この際に使用し得る保護試剤としては、上記の保護基に相当するハロゲン化物又は酸無水物等を使用することができる、例えば好適には、二炭酸ジ-tert-ブチル、tert-ブチルオキシカルボニルクロライド等が使用できる。

この際、4-N, N-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下に行うことが好ましく、また使用し得る溶媒としては、トルエン、ベンゼン、THF、ジオキサン、エーテル等を挙げることができる。反応温度は、通常、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-25^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ である。

15 一般式 [X I I] で表される化合物と一般式 [X I I I] で表される化合物を反応させる、一般式 [X I V] で表される化合物の製造は、上記一般式 [I X] で表される化合物と一般式 [X] で表される化合物との反応と同様に行うことができる。

一般式 [X I V] で表される化合物と一般式 [X V] で表される化合物との反応は、いわゆるミツノブ反応によって行うことができ、この際には、上記の有機ホスフィン類及びアゾジカルボン酸誘導体を用いることができ、好適には、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等の有機ホスフィン類及びアゾジカルボン酸ジエチルエステル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル等のアゾジカルボン酸誘導体を用いることができる。

25 反応溶媒としては、THF、ジオキサン、エーテル等が好適に使用することができる、反応温度は、通常、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $-40^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ である。

一般式 [X V I] で表される化合物のインドール骨格のアミノ基の脱保護は、選択的に脱保護できる条件が好ましく、例えば酸性又は塩基性の条件下において、他の部分の保護基を保持しつつ、アミノ基のtert-ブトキシ

カルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシメチル基等を選択的に除去し得るような条件が好ましい。

例えば、トリフルオロ酢酸、HF等の酸、メチルアミン、tert-ブトキシカリウム、テトラノルマルブチルアンモニウムフルオリド等の塩基等を好適に使用することができる。

一般式 [XVII] で表される化合物は、一般式 [XVI] で表される化合物を酸化的に環化して製造することができ、この際に使用できる酸化剤としては、上記のDDQ、 CuCl_2 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Cu}(\text{NO}_2)_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{COO})_2$ 等を挙げることができ、反応溶媒としてはトルエン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、エーテル等が使用でき、また反応温度は、通常、 0°C ~ 100°C である。

一般式 [XVIII] で表される化合物のフェノール性水酸基及びグリコシル基の保護基の除去は、酸性の条件又はよく知られた通常の水素添加反応等により行うことができる。

一般式 [XIX] で表される化合物に塩基を反応させることにより一般式 [XX] で表される化合物を製造することができる。この際に使用される塩基としては、 NaOH 、 KOH 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 等を使用することができ、また使用できる溶媒としては水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。また反応温度は通常 0°C ~ 溶媒の沸点の範囲である。

一般式 [XX] で表される化合物に H_2NNHR を反応させることにより、一般式 [I] で表される化合物を製造することができ、この際に使用し得る溶媒としては、メタノール、エタノール、THF、ジメチルホルムアミド等であり、反応温度は通常 0°C ~ 溶媒の沸点範囲である。

使用する H_2NNHR の量は、化合物 [XX] に対して通常 1 ~ 3 モル当量であり、必要に応じてこれ以下、これ以上の量を使用することもできる。

工程B~Eの説明

工程Cにおける一般式 [XXIII] の化合物と一般式 [XXIV] の化合物との反応、及び工程Eにおける一般式 [XXIII] と一般式

[XXV] の化合物との反応は、例えばジメチルホルムアミド、THF、トルエン、塩化メチレン、アセトニトリル等の溶媒中、例えばKOH、tert-BuOK、NaH、K₂CO₃、リチウムヘキサメチルジシラジド等の塩基の存在下に行うことができる。

5 反応温度は0℃～溶媒の沸点の範囲である。

また、工程B～Eにおける他の各工程は、工程Aで用いた同種の反応における反応条件と同様の条件で行うことができる。

尚、請求項4に記載される一般式[I I]で表される化合物は、一般式[XXIV]で表される化合物を脱保護する方法等により製造することができ、また、一般式[XIX]で表される化合物は、一般式[I I]で表される化合物等をグリコシレーションする微生物と培養することによっても製造することができる。

10 反応終了後は、有機化学の分野で広く知られた方法（例えば、沈澱法、溶媒抽出法、再結晶、クロマトグラフィー等）により、目的物を単離・精製することができる。

薬理試験

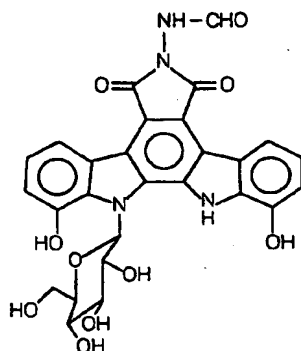
本発明により提供される一般式[I]の化合物は、以下の薬理試験例に示される如く優れた抗腫瘍作用を示す。

ヒト胃癌MKN-45に対する効果

20 予めヌードマウス皮下に移植し、増殖させたMKN-45固型腫瘍を細切し、その3mm角を被験マウス皮下に移植した。移植後、腫瘍が0.3cm³に増殖した時点より各量の試験薬物をマウス尾静脈に1日1回5日間連続注射し、2日休薬後更に5日間注射（治療スケジュール：5/w×2）又は3～4日毎に4回（治療スケジュール：2/w×2）注射し治療した。治療開始20日後又は32日後に腫瘍の長径（L）及び短径（W）を測定し、その体積（V）を求めた（ $V = 1/2 \times L \times W^2$ ）。この体積より腫瘍増殖阻害率を算出し、腫瘍増殖を75%抑制する投与総量（GID₇₅, mg/kg）を求めた。対照化合物としては、式

25

30



の化合物を用いた。結果を第1表に示した。

第1表 本発明化合物のヒト胃癌MKN-45に対する効果		
供試化合物	治療スケジュール	GID ₇₅ (mg/kg total)
化合物 (9)	5/w × 2	106
化合物 (13)	2/w × 2	97
化合物 (40)	5/w × 2	96
化合物 (53)	5/w × 2	100
化合物 (72)	2/w × 2	28
化合物 (69)	2/w × 2	16
対照化合物	5/w × 2	170

本発明により提供される化合物は、対照化合物に比べ、上記の薬理試験結果に示される如く更に優れた抗腫瘍作用を示す。

上記の薬理試験の結果から明らかなように、本発明の化合物は優れた抗腫瘍作用を示し、抗腫瘍剤として疾病の予防・治療のため、殊に癌の処置のために有用である。本発明の化合物をかかる用途に使用する場合、本発明の化合物は、通常、本発明の化合物の有効量を製薬学的に許容されうる担体又は賦形剤と共に含んでなる製剤とすることができる。

本発明の化合物を抗腫瘍剤として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤若しくは液剤等の経

口製剤、又は例えば溶液若しくは懸濁液等の殺菌した液状の非経口製剤、坐剤、軟膏剤等が挙げられる。

固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。

5 そのような添加物としては、例えば乳糖若しくはブドウ糖等の糖類、例えばトウモロコシ、小麦若しくは米等の澱粉類、例えばステアリン酸等の脂肪酸、例えばメタケイ酸アルミン酸マグネシウム若しくは無水リン酸カルシウム等の無機塩、例えばポリビニルピロリドン若しくはポリアルキレングリコール等の合成高分子、例えばステアリン酸カルシウム若しくはステアリン
10 酸マグネシウム等の脂肪酸塩、例えばステアリルアルコール若しくはベンジルアルコール等のアルコール類、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体、その他、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物が挙げられる。

15 これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤及び粉末等の固形製剤は一般的には0.1～100重量%、好ましくは5～100重量%の有効成分を含むことができる。

液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物由来の油等の液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用
20 し、懸濁液、シロップ剤、注射剤、点滴剤等の形態として製造される。

特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射又は皮下注射の形で投与する場合の適当な溶剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、ポリエチレングリコール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウム等の
25 水溶液）若しくは電解質溶液（点滴静注及び静脈内注射用）等、又はこれらの混合溶液が挙げられる。

これらの注射剤は予め溶解したもの他、粉末のまま或いは適当な添加物を加えたものを用时溶解する形態もとり得る。これらの注射液は、通常0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

30 また、経口投与用の懸濁剤、シロップ剤等の液剤は、通常、0.5～10

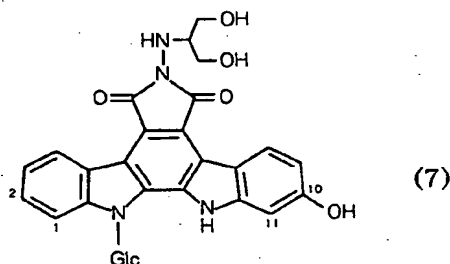
重量%の有効成分を含むことができる。

本発明の化合物の好ましい投与量は、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき特定部位、病気の軽重、患者の年齢、医師の診断、腫瘍の種類等によって変えることができるが、一応の目安として、例えば、1日当りの成人1人当りの投与量は、経口投与の場合、1
5 ないし800mgの範囲内とすることができ、また非経口投与、好ましくは静脈内注射の場合、1日当り0.1ないし500mgの範囲内とすることができる。なお、投与回数は投与方法及び症状により異なるが、1日1回ないし5回である。また、隔日投与、隔々日投与などの間歇投与等の投与方法も
10 用いることができる。

以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

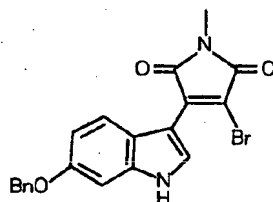
実施例1

式：



[式中、Glcは β -D-グルコピラノシル基を示す。以下同様] で表される化合物(7)の製造。

1) 式：



(19)

[式中、Bnはベンジル基を示す。以下同様] で表される化合物の製造。

6-ベンジルオキシインドール284gをTHF3Lに溶解し、リチウム
ヘキサメチルジシラジド(1M:THF溶液)2.7Lを加え窒素雰囲気下
-10℃で45分間攪拌した後、2,3-ジブromo-N-メチルマレイミド
340gのTHF溶液3Lを1時間かけて滴下した。

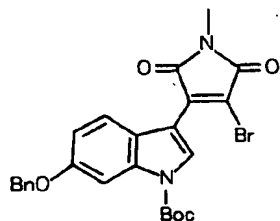
滴下終了後、0℃にて15分間攪拌した後、反応液を2N塩酸10Lに注ぎ
込み、酢酸エチル30Lで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶
液ついで飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し残渣をメタノールを用いて再結
晶することにより目的化合物482gを得た。(収率:93%)

高分解能FAB-MS (m/z): found 410.0292,
calcd 410.0266 [$C_{20}H_{15}N_2O_3Br$ として]

IR (KBr, cm^{-1}): 3330, 3318, 1762, 1701,
1606, 1511, 1450, 1165, 1135, 1041,
794

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 8.60 (1H,
br s), 7.96 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.94
(1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.33-7.47 (5H,
m), 7.00 (1H, dd, $J=2.5, 8.8$ Hz), 6.
97 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 5.13 (2H, s), 3.
16 (3H, s)

2) 式:



5 [式中、BocはTert-ブトキシカルボニル基を示す。以下同様] で表される化合物の製造。

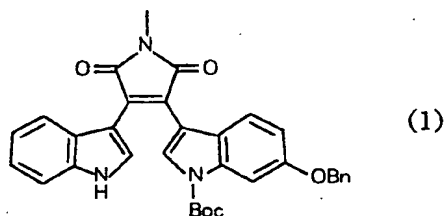
実施例 1-1) で得られた化合物 1.00 g、二炭酸ジ-tert-ブチル 637 mg 及び 4-N, N-ジメチルアミノピリジン 3 mg を
10 THF 200 ml に溶解し室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチル-ヘキサンを用いて再結晶し目的化合物 1.18 g を得た。
(収率: 96%)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1714, 1614, 1527,
1487, 1443, 1373, 1227, 1153

15 高分解能 FAB-MS (m/z) : found 510.0771,
calcd 510.0791 [$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{Br}$ として]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 8.10 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.34-7.50 (5H, m), 7.03 (1H, dd, $J=2.3, 8.5\text{ Hz}$), 5.16 (2H, s), 3.18 (3H, s), 1.68 (9H, s)

3) 式:



25 で表される化合物の製造。

インドール 4.57 g を THF 80 ml に溶解し、リチウムヘキサメチル
30 ジシラジド (1M: THF 溶液) 93.6 ml を加え窒素雰囲気下 0℃ で

30分間攪拌した後 実施例1-2) で得た化合物20.0gのTHF溶液
200mlを10分かけて滴下した。滴下終了後、室温にて0.5時間攪拌
した後、反応液を2N塩酸300mLに注ぎ込み、酢酸エチル400mLで
抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄
5 後、乾燥、濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン-酢酸エチ
ル=3:1-2:1）を用いて精製し目的化合物（1）14.8gを得た
（70%）。

IR (KBr, cm^{-1}) : 3361, 1736, 1701, 1616,

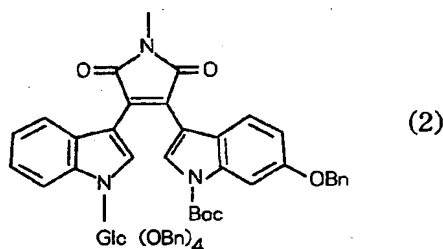
1541, 1443, 1387, 1363, 1155

10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 8.54 (1H, br s), 7.96 (1H, s), 7.84 (1H, br d), 7.78 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.28-7.42 (6H, m), 7.07-7.14 (2H, m), 6.84 (1H, ddd, $J=1.4, 6.7, 8.1\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
15 6.49 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 5.03 (2H, s), 3.20 (3H, s), 1.66 (9H, s)

高分解能FAB-MS (m/z) : found 547.2116,

calcd 547.2107 [$\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ として]

20 4) 式:



25 [式中、 $\text{Glc}(\text{OBn})_4$ は2, 3, 4, 6-O-テトラベンジル- β -D-グルコピラノシル基を示す。以下同様] で表される化合物の製造。

化合物（1）4.0g、2, 3, 4, 6-O-テトラベンジル- β -D-グル
30 コピラノース11.8g及びトリフェニルホスフィン5.74gを

THF 160 ml に溶解し、室温にてアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル 4.30 ml を加え 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 300 ml - 2 N 塩酸で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィイ

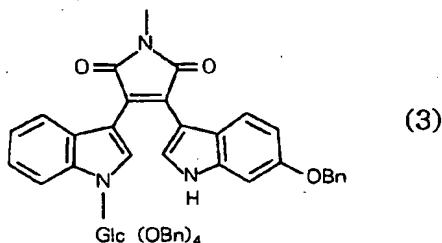
(トルエン-酢酸エチル = 50 : 1) を用いて精製し目的化合物 (2) 6.2 g を得た。(79%)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1701, 1585, 1541, 1456, 1363, 1217, 1153, 1093

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 8.13 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.78 (1H, br s), 7.52 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 6.96 - 7.45 (2.4H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 6.65 - 6.85 (4H, m), 6.23 (1H, dd, $J = 2.6, 8.7 \text{ Hz}$), 5.43 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 4.78 - 4.92 (5H, m), 4.48 - 4.70 (3H, m), 4.14 (1H, d, $J = 9.9 \text{ Hz}$), 3.60 - 4.03 (7H, m), 3.20 (3H, s), 1.64 (9H, s)

高分解能 FAB-MS (m/z) : found 1069.4513, calcd 1069.4514 [$\text{C}_{67}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_{10}$ として]

5) 式:



で表される化合物の製造。

化合物 (2) 6.2 g をメチルアミン (40% メタノール溶液) 100 ml に溶解し室温にて 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲル

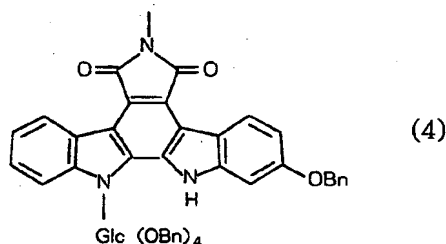
ロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル=2：1）を用いて精製し目的化合物（3）4.78 gを得た（85%）。

IR (KBr, cm^{-1}) : 3241, 1697, 1539, 1456,
1385, 1159, 1093, 1028

5 ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 8.24 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.48-7.58 (3H, m), 6.99-7.39 (24H, m), 6.67-6.85 (5H, m), 6.30 (1H, dd, $J=2.3, 8.3$ Hz), 5.45, d, $J=8.9$ Hz), 4.80-4.92
10 (5H, m), 4.66 (1H, d, $J=10.9$ Hz), 4.61 (1H, d, $J=12.5$ Hz), 4.53 (1H, d, $J=12.5$ Hz), 4.16 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 3.60-4.08 (7H, m), 3.19 (3H, s)

高分解能FAB-MS (m/z) : found 969.3956,
15 calcd 969.3989 [$\text{C}_{62}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_8$ として]

6) 式:



で表される化合物の製造。

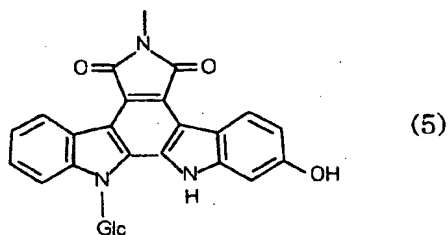
化合物（3）4.47 g及び塩化パラジウム（II）2.45 gをジメチルホルムアミド200mlに溶解し100℃にて1.5時間攪拌した。さらに
25 塩化パラジウム（II）2.45 gを追加し、1.5時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、酢酸エチル400mlー2N塩酸で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサンーアセトン=4：1）を用いて精製し目的化合物（4）3.1 g（70%）を得た。
30

IR (KBr, cm^{-1}) : 3343, 1749, 1697, 1456,
1375, 1124, 1074

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 10.76
(1H, s), 9.38 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 9.15
(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.10-7.67 (25H,
m), 6.98 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 6.86 (2H,
t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.07 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$),
5.99 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 5.18 (1H, d, J
 $=11.7\text{Hz}$), 5.08 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$),
4.97 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 4.80-4.92
(2H, m), 4.75 (1H, d, $J=13.3\text{Hz}$), 4.
67 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 4.57 (1H, d, J
 $=13.3\text{Hz}$), 4.32 (1H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 3.
89-4.09 (4H, m), 3.83 (1H, d, $J=9.$
6Hz), 3.80 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 3.34
(3H, s), 2.90 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$)

高分解能FAB-MS (m/z) : found 967.3831,
calcd 967.3833 [$\text{C}_{62}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_8$ として]

7) 式:

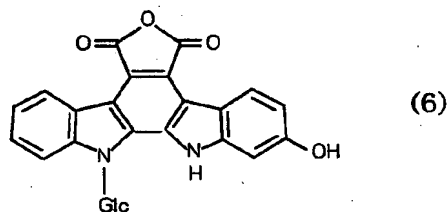


で表される化合物の製造。

化合物(4) 3.2gをクロロホルム-メタノール(1.5:1)
250mlに溶解し、パラジウムブラックを触媒量加え、水素雰囲気下22時
間攪拌した。触媒を濾過した後濾液を濃縮し目的化合物(5)の粗結晶2.
0gを得た。

Rf値：0.38 (クロロホルム-テトラヒドロフラン-メタノール=3 : 1 : 1)

8) 式：



で表される化合物の製造。

化合物(5)の粗結晶1.8gを2N-水酸化カリウム水溶液200mlに溶解し、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に2N塩酸を加えて中和した後、酢酸エチル-メチルエチルケトンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をセファデックスLH20 (メタノール)により精製し目的化合物(6)1.47gを得た(88%)。

Rf値：0.23 (クロロホルム-テトラヒドロフラン-メタノール=3 : 1 : 1)

9) 化合物(6)1.3gをジメチルホルムアミド80mlに溶解し2-ヒドラジノー1,3-プロパンジオール650mgを加え8.0℃にて1.5時間攪拌した。反応液を濃縮後残渣をセファデックスLH20 (メタノール)により精製し表題化合物(7)1.12gを得た。

Rf値：0.09 (クロロホルム-テトラヒドロフラン-メタノール=3 : 1 : 1)

低分解能FAB-MS : $[M+H]^+ = 593$

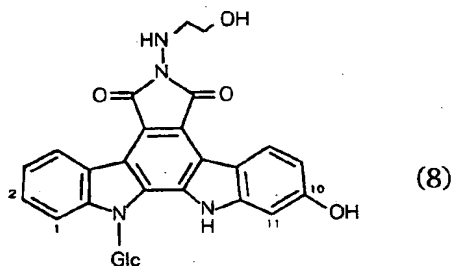
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 11.36 (1H, s), 9.80 (1H, s), 9.12 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 8.83 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dt, $J=1.3, 8.3\text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.

0.2 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J=2.1, 8.6$ Hz), 6.21 (1H, d, $J=8.0$ Hz),
 5.91 (1H, t, $J=3.7$ Hz), 5.58 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 5.36 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 5.
 12 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 4.88 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 4.55 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.
 78-4.10 (5H, m), 3.45-3.60 (6H, m)

相当する原料を使用して実施例1と同様の方法により実施例2~12の化合物を製造した。

実施例2

式:



で表される化合物。

R_f 値: 0.50 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-酢酸=2:4:2:0.5:0.1)

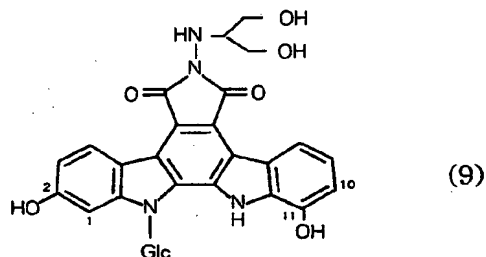
低分解能FAB-MS: $[M+H]^+=563$

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.34 (1H, s), 9.79 (1H, s), 9.13 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.83 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.56 (1H, dt, $J=1.2, 7.1$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J=2.2, 8.7$ Hz), 6.21 (1H, d, $J=8.5$ Hz),

5.91 (1H, t, $J=3.9\text{ Hz}$), 5.75 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 5.37 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 5.13 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.88 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.51 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.77-4.08 (4H, m), 3.58-3.60 (4H, m), 3.11 (2H, q, $J=5.6\text{ Hz}$)

実施例3

式:



で表される化合物。

R_f 値: 0.49 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水=5:2:2:1)

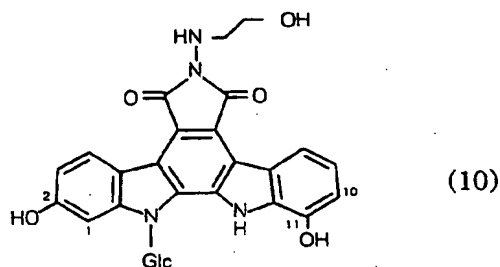
高分解能FAB-MS (m/z): found 609.1813,
calcd 609.1813 [$C_{29}H_{29}N_4O_{11}$ として]

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 10.60 (1H, s), 9.88 (1H, s), 9.85 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.16 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.02 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 5.57 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 5.56 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 5.47 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 5.27 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.20

(1H, t, $J = 4.4$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.54 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.21 - 4.02 (9H, m)

実施例 4

式：



で表される化合物。

R_f 値：0.57 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5 : 2 : 2 : 1)

高分解能 FAB-MS (m/z) : found 579.1752,

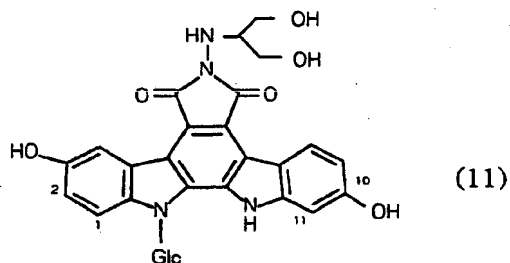
calcd 579.1727 [$C_{28}H_{27}N_4O_{10}$ として]

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 10.59

(1H, brs), 9.85 (2H, brs), 8.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.16 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.75 (1H, m), 5.48 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 5.27 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.48 (1H, m), 3.42 - 4.00 (8H, m), 3.10 (2H, q, $J = 4.7$ Hz)

実施例 5

式：



で表される化合物。

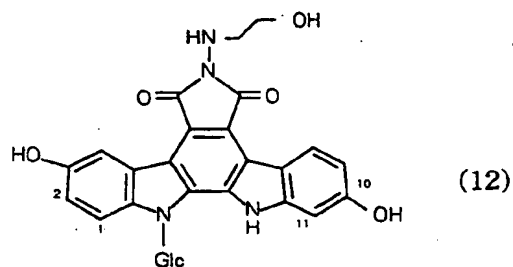
R_f 値：0.18 (テトラヒドロフラン-ヘキサン-メタノール-ギ酸 =
10 : 8 : 2 : 0.1)

低分解能 FAB-MS (m/z) : [M+H]⁺ = 609

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 11.30
(1H, s), 9.77 (1H, s), 9.26 (1H, s),
8.81 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.55 (1H, d, J
=2.5 Hz), 7.70 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.
01 (2H, m), 6.82 (1H, dd, J=2.1, 8.
7 Hz), 6.07 (1H, d, J=8.2 Hz), 5.89
(1H, t, J=3.9 Hz), 5.57 (1H, d, J=2.
6 Hz), 5.34 (1H, d, J=4.7 Hz), 5.11
(1H, d, J=5.0 Hz), 4.84 (1H, d, J=5.
2 Hz), 4.55 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.80-
4.10 (4H, m), 3.20-3.50 (7H, m)

実施例 6

式：



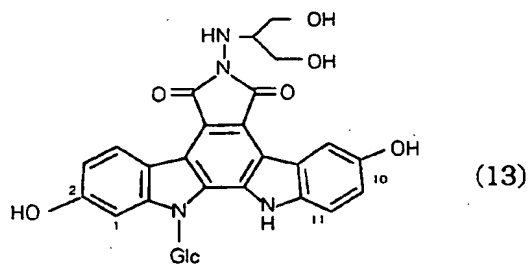
で表される化合物。

10 R f 値 : 0.57 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5 : 2 : 2 : 1)

15 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, δ ppm) : 8.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 2.5, 8.6 Hz), 7.03 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.05 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.50-4.40 (7H, m), 3.45 (2H, q, J = 5.7 Hz), 3.17 (2H, q, J = 5.7 Hz)

実施例 7

20 式 :



で表される化合物。

30 R f 値 : 0.34 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-

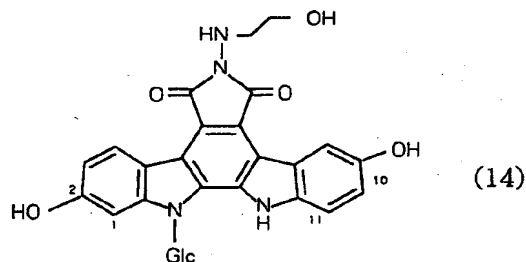
酢酸 = 2 : 4 : 2 : 0.5 : 0.1)

低分解能 FAB-MS : $[M+H]^+ = 609$ [$C_{29}H_{28}N_4O_{11}$ として]

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 11.25
 (1H, s), 9.78 (1H, s), 9.16 (1H, s),
 8.89 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.47 (1H, d, J
 = 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.
 19 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.00 (1H, dd, J
 = 2.0, 8.7 Hz), 6.84 (1H, dd, $J=2.0$, 8.
 7 Hz), 5.99 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 5.88
 (1H, t, $J=3.4$ Hz), 5.55 (1H, d, $J=2.$
 2 Hz), 5.32 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 5.11
 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 4.91 (1H, d, $J=5.$
 6 Hz), 4.53 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.89-
 4.10 (3H, m), 3.79 (1H, m), 3.50 (6H,
 m), 3.28 (1H, m)

実施例 8

式 :



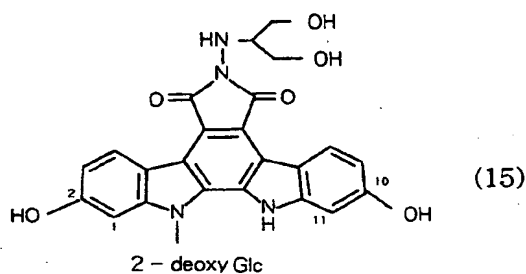
R_f 値 : 0.50 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5 : 2 :
 2 : 1)

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 11.26
 (1H, s), 9.80 (1H, br s), 9.20 (1H,
 s), 8.89 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.48 (1H,

d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$),
 7.20 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J=2.4, 8.7\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 5.99
 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 5.89 (1H, brt, $J=3.6\text{ Hz}$), 5.74 (1H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.33
 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 5.12 (1H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.50
 (1H, brt, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.05 (1H, dd, $J=2.9, 10.9\text{ Hz}$), 3.92 (2H, m), 3.78
 (1H, dd, $J=2.9, 10.9\text{ Hz}$), 3.41-3.59
 (4H, m), 3.10 (2H, q, $J=5.7\text{ Hz}$)

実施例 9

式:



[式中、2-deoxy Glc は 2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル基を示す。以下同様] で表される化合物。

Rf 値: 0.31 (ジクロロメタン: メタノール: テトラヒドロフラン = 2:1:1)

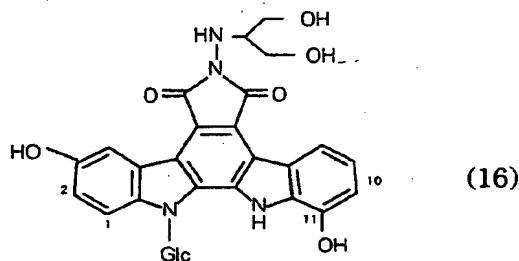
低分解能 FAB-MS (m/z): $[M+H]^+ = 593$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.42
 (1H, s), 9.75 (2H, brs), 8.90 (1H, d,
 $J=8.6\text{ Hz}$), 8.80 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.
 25 (1H, s), 7.02 (1H, s), 6.88 (1H, d,

$J = 8.6 \text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 6.36 (1H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 5.89 (1H, s), 5.53 (1H, s), 5.30 (1H, s), 4.99 (1H, s), 4.53 (2H, t, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 4.07 (2H, m), 3.78-3.83 (4H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 1.77 (2H, s)

実施例 10

式:



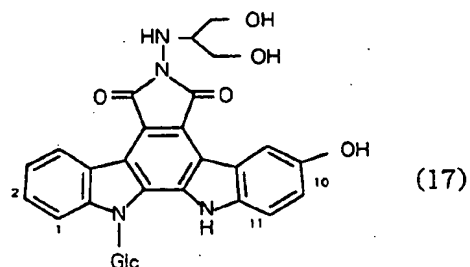
Rf 値: 0.33 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-酢酸 = 2:4:2:0.5:0.1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 10.69 (1H, s), 9.30 (1H, brs), 8.58 (1H, d, $J = 2.74 \text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J = 7.77 \text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J = 8.90 \text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J = 7.91 \text{ Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J = 2.09, 8.90 \text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 7.54 \text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J = 8.93 \text{ Hz}$), 5.59 (1H, d, $J = 2.31 \text{ Hz}$), 5.47 (1H, d, $J = 4.73 \text{ Hz}$), 5.10-5.25 (2H, m), 4.97 (1H, d, $J = 5.60 \text{ Hz}$), 4.55 (2H, dd, $J = 5.27, 4.87 \text{ Hz}$), 3.75 (3H, m), 3.70 (2H, m), 3.52 (5H, m), 1.24 (3H, m), 0.86 (2H,

m)

実施例 11

式:



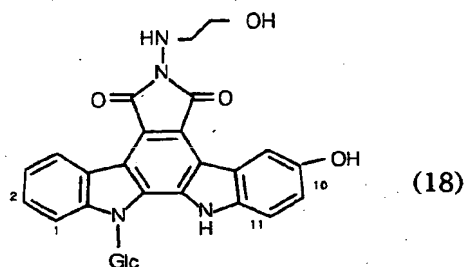
R_f 値: 0.52 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-
酢酸エチル=2:4:2:0.5:0.1).

低分解能 FAB-MS: [M+H]⁺ = 593

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.43
(1H, s), 9.23 (1H, s), 9.14 (1H, s),
8.52 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.95 (1H, d, J
=8.4 Hz), 7.57 (1H, m), 7.48 (1H, d, J
=9.0 Hz), 7.35 (1H, m), 7.04 (1H, dd,
20 J=2.6, 8.7 Hz), 6.23 (1H, d, J=8.
7 Hz), 5.93 (1H, t, J=3.9 Hz), 5.60
(1H, d, J=2.7 Hz), 5.35 (1H, d, J=4.
8 Hz), 5.11 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.87
(1H, d, J=4.5 Hz), 4.55 (2H, t, J=5.
25 4 Hz), 3.72-4.10 (4H, m), 3.42-3.61
(6H, m), 3.25-3.35 (1H, m)

実施例 12

式:



R_f 値：0.23 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-

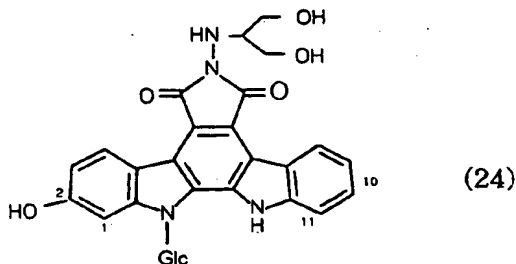
酢酸エチル=2:4:2:0.5:0.1)

低分解能 FAB-MS: [M+H]⁺ = 563

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.4 (1H, s), 9.22 (1H, s), 9.14 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.56 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.35 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 6.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.92 (1H, t, J=3.9 Hz), 5.76 (1H, t, J=5.1 Hz), 5.34 (1H, d, J=4.5 Hz), 5.11 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.87 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.50 (1H, t, J=5.6 Hz), 3.73-4.12 (4H, m), 3.03-3.62 (6H, m)

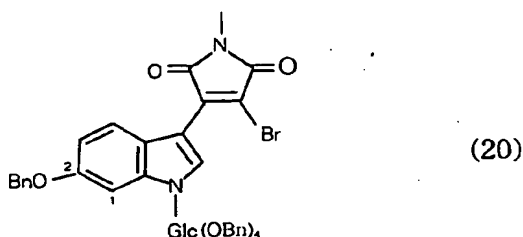
実施例 13

式:



で表される化合物 (24) の製造。

1) 式:



で表される化合物 (20) の製造。

実施例 1-1) で得た化合物 (19) 17.4 g、2, 3, 4, 6-O-テ
 トラベンジルーD-グルコピラノース 34.3 g 及びトリフェニルホスフィ
 ン 16.6 g を THF 580 ml に溶解し、室温にてアゾジカルボン酸ジイ
 ソプロピルエステル 12.5 ml を加え 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、
 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル = 50 : 2)
 を用いて精製し目的化合物 (20) 21.8 g (55%) を得た。

Rf 値 : 0.55 (ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1)

高分解能 FAB-MS (m/z) : found 932.2694,

calcd 932.2627 [C₅₄H₄₉N₂O₈Br として]

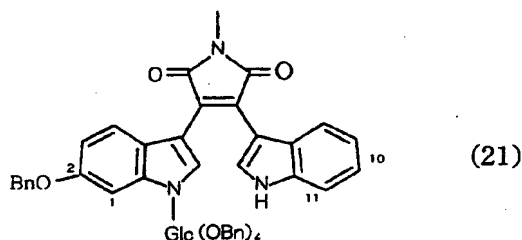
IR (KBr, cm⁻¹) : 1767, 1707, 1603, 1454,

1379, 1090, 1026

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.96 (1H,

d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.93 (1H, s), 7.17-7.41 (20H, m), 6.97-7.17 (5H, m), 6.71 (2H, dd, $J = 1.3, 8.9 \text{ Hz}$), 5.29 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 5.00 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 4.97 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 4.93 (1H, d, $J = 11.9 \text{ Hz}$), 4.92 (1H, d, $J = 10.8 \text{ Hz}$), 4.90 (1H, d, $J = 11.9 \text{ Hz}$), 4.68 (1H, d, $J = 10.8 \text{ Hz}$), 4.61 (1H, d, $J = 11.9 \text{ Hz}$), 4.52 (1H, d, $J = 11.9 \text{ Hz}$), 4.17 (1H, d, $J = 10.0 \text{ Hz}$), 3.75-3.96 (5H, m), 3.71 (1H, brd, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 3.56 (1H, d, $J = 10.0 \text{ Hz}$), 3.16 (3H, s)

2) 式:



で表される化合物 (21) の製造。

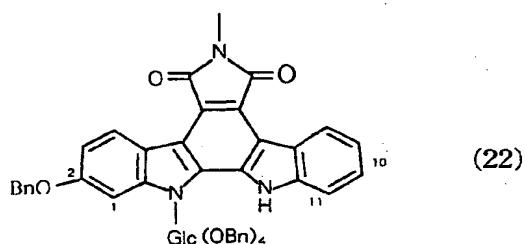
インドール 3.28 g を THF 200 ml に溶解し、リチウムヘキサメチルジシラジド (1M: THF 溶液) 3.45 ml を加え窒素雰囲気下 0°C で 15 分間攪拌した後、化合物 (20) 21.8 g の THF 溶液 100 ml を 20 分かけて滴下した。滴下終了後、室温にて 3 時間攪拌した後、反応液を 1N 塩酸 1 L に注ぎ込み、酢酸エチル 1 L で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 4:1-2:1) を用いて精製し目的化合物 (21) 11.8 g (53%) を得た。

IR (KBr, cm^{-1}) : 3411, 1697, 1540, 1456,
1093, 1027

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 8.40
(1H, s), 7.95 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J=$
1.5 Hz), 7.03-7.40 (26H, m), 6.79
(2H, dd, $J=1.5, 7.8$ Hz), 6.65 (1H, d,
 $J=8.7$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J=1.8, 9.$
0 Hz), 6.42 (1H, dd, $J=2.1, 9.0$ Hz),
5.32 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.83-4.93
(5H, m), 4.66 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 4.
57 (2H, q, $J=11.7$ Hz), 4.12 (1H, d, $J=$
9.6 Hz), 3.93 (2H, t, $J=9.3$ Hz), 3.80
- 3.83 (4H, m), 3.68 (2H, d, $J=10.$
2 Hz), 3.19 (3H, s)

高分解能 FAB-MS (m/z) : found 969.3990,
calcd 969.3989 [$\text{C}_{62}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_8$ として]

3) 式:



で表される化合物 (22) の製造。

化合物 (21) 10 g、塩化銅 (II) 14 g 及びモレキュラーシーブズ
4A (powder) 10 g をメチルエチルケトン 2 L に溶解し 70°C にて
1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、濾液を約 500 ml まで濃

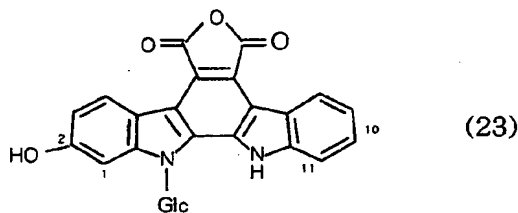
縮したところへ酢酸エチル1Lを加え1N塩酸で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=4:1）を用いて精製し目的化合物（22）6g（60%）を得た。

5 IR (KBr, cm^{-1}) : 3334, 2919, 1749, 1697,
1454, 1375, 1079, 742, 686

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 10.68
(1H, s), 9.25 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.13
- 7.50 (27H, m), 7.00 (1H, t, $J=8.$
10 7Hz), 6.87 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 6.20
(2H, d, $J=8.40\text{Hz}$), 5.87 (2H, d, $J=8.$
9Hz), 5.20 (2H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 5.00
(1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 4.88 (2H, s), 4.
75 (2H, t, $J=12.3\text{Hz}$), 4.63 (1H, d, $J=$
15 10.6Hz), 4.38 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 3.
93-4.06 (4H, m), 3.86 (2H, d, $J=9.$
8Hz), 3.33 (3H, s)

高分解能FAB-MS (m/z) : found 967.3808,
calcd 967.3833 [$\text{C}_{62}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_8$ として]

4) 式:



で表される化合物(23)の製造。

化合物(22) 3.2 gをクロロホルム-メタノール(1:2) 1 Lに溶解し、パラジウムブラックを触媒量加え、水素雰囲気下一夜攪拌した。触媒を濾過した後濾液を濃縮し粗結晶4.4 gを得た。得られた粗結晶4.4 gを2 N水酸化カリウム水溶液170 mlに溶解し、室温にて0.5時間攪拌した。反応液に2 N塩酸を加えて中和した後、酢酸エチル-メチルエチルケトンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をアセトン-メタノール-ヘキサンで再結晶することにより目的化合物(23) 3.4 gを得た(86%)。

Rf値: 0.61 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-H₂O-酢酸=2:4:2:0.5:0.1)

5) 化合物(23) 2 gをジメチルホルムアミド67 mlに溶解し2-ヒドラジノ-1,3-プロパンジオール1 gを加え80℃にて3時間攪拌した。反応液を濃縮後残渣をセファデックスLH20(メタノール)により精製し表題化合物(24) 1.7 gを得た(72%)。

Rf値: 0.30 (クロロホルム-メタノール=3:1)

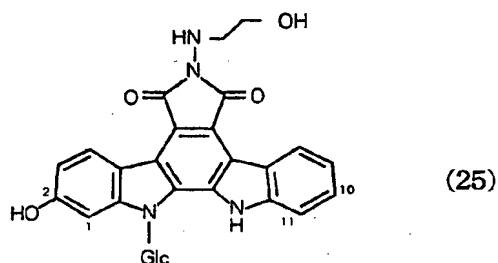
低分解能FAB-MS: [M+H]⁺ = 593

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.51 (1H, s), 9.82 (1H, brs), 9.04 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.90 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J=7.3, 8.3 Hz), 7.32 (1H, dd, J=7.3, 8.3 Hz), 7.22 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.86 (1H, dd, J=1.6, 9.1 Hz), 6.02 (1H, d, J=8.2 Hz), 5.97 (1H, brs), 5.58 (1H, d, J=2.6 Hz), 5.36 (1H, d, J=4.0 Hz), 5.11 (1H, d, J=4.3 Hz), 4.93 (1H, d, J=5.0 Hz), 4.54 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.90-4.10 (5H, m), 3.50 (6H, m)

実施例13と同様の方法により実施例14~20の化合物を製造した。

実施例 14

式:



で表される化合物。

R_f 値: 0.55 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-
酢酸=2:4:2:0.5:0.1)

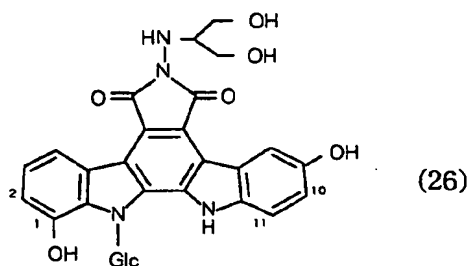
15 低分解能 FAB-MS: [M+H]⁺ = 563

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.50
(1H, s), 9.82 (1H, s), 9.05 (1H, d, J =
7.9 Hz), 8.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64
(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 6.
9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.22
20 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 2.
0, 8.5 Hz), 6.03 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.
96 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.75 (1H, t, J =
4.5 Hz), 5.34 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.11
25 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.93 (1H, d, J = 4.
9 Hz), 4.51 (1H, t, J = 5.4 Hz), 3.95-
4.06 (4H, m), 3.51-3.60 (4H, m), 3.
10 (2H, q, J = 5.6 Hz)

実施例 15

式:

5



10

で表される化合物。

R_f 値 : 0.49 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5 : 2 : 2 : 1)

高分解能 FAB-MS (m/z) : found 609.1826,

calcd 609.1833 [C₂₉H₂₉N₄O₁₁として]

15

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 11.54

(1H, s), 10.20 (1H, brs), 9.23 (1H,

s), 8.70 (1H, d, J=7.9Hz), 8.52 (1H,

s), 7.49 (1H, t, J=8.7Hz), 7.16 (1H,

t, J=7.8Hz), 6.99-7.06 (3H, m), 6.

20

00 (1H, brt, J=3.5Hz), 5.59 (1H, s),

5.25 (1H, d, J=5.5Hz), 5.07 (1H, d, J

=4.7Hz), 4.75 (1H, brs), 4.56 (2H,

brt, J=4.7Hz), 4.06 (1H, brd, J=9.

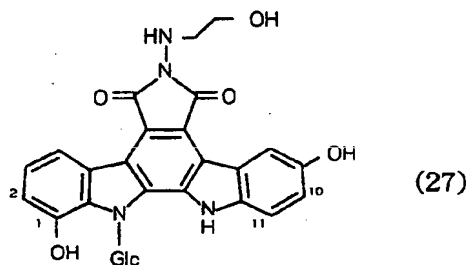
7Hz), 3.89 (2H, m), 3.71 (1H, brd, J=

25

9.7Hz), 3.25-3.52 (7H, m)

実施例 16

式 :



で表される化合物。

10 R f 値 : 0. 57 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5 : 2 : 2 : 1)

高分解能 FAB-MS (m/z) : found 579. 1731,
calcd 579. 1731 [C₂₈H₂₇N₄O₁₀として]

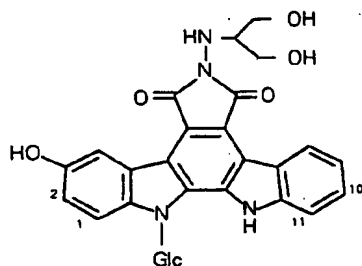
15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 11. 53 (1H, s), 10. 26 (1H, brs), 9. 22 (1H, s), 8. 69 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 52 (1H, d, J=2. 5Hz), 7. 48 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 16 (1H, t, J=7. 9Hz), 6. 95-7. 06 (4H, m), 5. 98 (1H, t, J=3. 6Hz), 5. 75 (1H, t, J=3. 7Hz), 5. 24 (1H, d, J=5. 9Hz), 5. 06 (1H, d, J=5. 2Hz), 4. 74 (1H, d, J=3. 6Hz), 4. 50 (1H, t, J=5. 3Hz), 4. 06 (1H, brd, J=7. 6Hz), 3. 89 (2H, m), 3. 57 (2H, q, J=5. 6Hz), 3. 25-3. 52 (1H, m), 3. 11 (2H, q, J=5. 6Hz)

20

25

実施例 17

式:



(28)

で表される化合物。

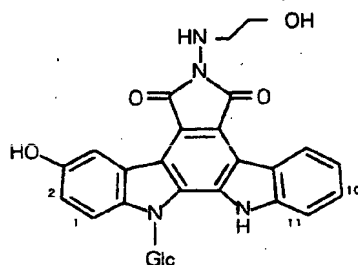
R_f 値 : 0.42 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-酢酸エチル = 2 : 4 : 2 : 0.5 : 0.1)

低分解能 FAB-MS : [M+H]⁺ = 593

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 11.6 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.43 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 2.0, 8.7 Hz), 6.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.95-6.02 (1H, m), 5.57-5.63 (1H, m), 5.36 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.11 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.86 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.55 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.12-4.12 (11H, m)

実施例 18

式 :



(29)

で表される化合物。

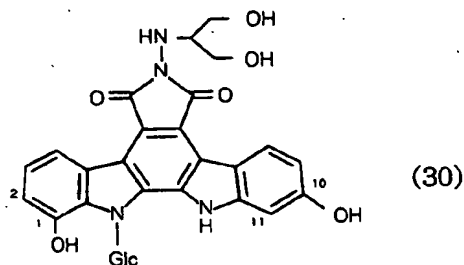
R_f 値：0.34 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-酢酸エチル=2:4:2:0.5:0.1)

低分解能 FAB-MS: [M+H]⁺ = 563

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.6 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.07 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.75 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.54 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=2.5, 9.0 Hz), 6.13 (1H, d, J=8.7 Hz), 5.98 (1H, t, J=3.8 Hz), 5.77 (1H, t, J=5.0 Hz), 5.36 (1H, d, J=5.2 Hz), 5.10 (1H, d, J=5.3 Hz), 4.86 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.51 (1H, t, J=5.4 Hz), 3.75-4.10 (4H, m), 3.40-3.63 (4H, m), 3.05-3.18 (2H, m)

実施例 19

式:



で表される化合物。

10 R_f 値 : 0.49 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5 : 2 : 2 : 1)

高分解能 FAB-MS (m/z) : found 609.1812,
calcd 609.1833 [C₂₉H₂₉N₄O₁₁として]

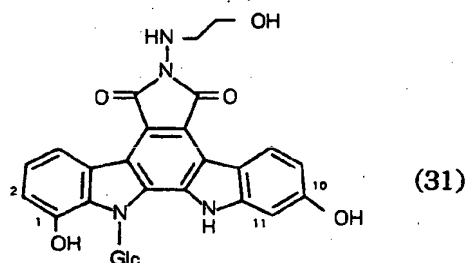
15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 11.47 (1H, s), 10.22 (1H, brs), 9.80 (1H, brs), 8.83 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.97 (1H, brt, J = 3.8 Hz), 5.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.26 (1H, brd, J = 2.1 Hz), 5.07 (1H, d, J = 4.1 Hz), 4.76 (1H, brs), 4.55 (2H, brs), 4.05 (1H, brd, J = 9.7 Hz), 3.84-3.92 (2H, m), 3.69 (1H, brd, J = 9.7 Hz), 3.16-3.57 (7H, m)

20

25

実施例 20

式 :



で表される化合物。

10 R_f 値 : 0.57 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5 : 2 : 2 : 1)

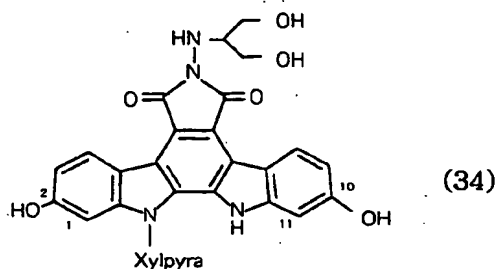
高分解能 FAB-MS (m/z) : found 579.1731,
calcd 579.1727 [C₂₈H₂₇N₄O₁₀として]

15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 11.46 (1H, s), 10.25 (1H, brs), 9.79 (1H, brs), 8.83 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=7.6Hz), 7.14 (1H, t, J=8.0Hz), 7.01 (1H, d, J=9.5Hz), 6.95 (1H, d, J=8.6Hz), 6.83 (1H, d, J=9.0Hz), 5.97 (1H, m), 5.74 (1H, t, J=4.6Hz), 5.25 (1H, m), 5.06 (1H, d, J=4.6Hz), 4.75 (1H, m), 4.50 (1H, m), 4.04 (1H, brd, J=10.1Hz), 3.22-3.97 (8H, m), 3.09 (2H, q, J=5.3Hz)

20

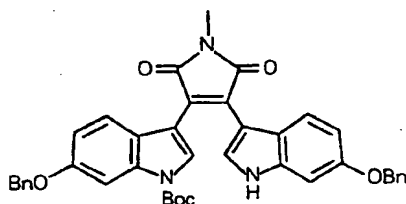
25 実施例 21

式 :



[式中、Xylpyraは β -D-キシロピラノシル基を示す。以下同様]
 で表される化合物の製造。

1) 式:



で表される化合物の製造。

6-ベンジルオキシインドール 218.4 mg を THF 20 ml に溶解し、
 リチウムヘキサメチルジシラジド (1M:THF 溶液) 2.35 ml を加え
 窒素雰囲気下 0°C で 15 分間攪拌した後、実施例 1-2) で得られた化合物
 (19) 500 mg の THF 溶液 10 ml を 10 分かけて滴下した。滴下終
 了後、室温にて 0.5 時間攪拌した後、反応液を 2N 塩酸 100 mL に注ぎ
 込み、酢酸エチル 400 mL で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリ
 ウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し残渣をトルエン-ヘキ
 サンを用いて再結晶し目的化合物 580 mg を得た (収率: 91%)。

高分解能 FAB-MS (m/z): found 653.2556,

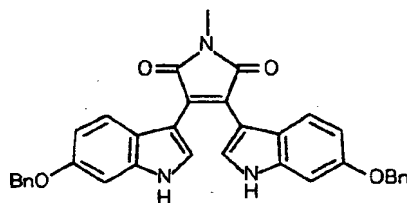
calcd 653.2526 [$C_{40}H_{35}N_3O_6$ として]

IR (KBr, cm^{-1}): 1740, 1701, 1646, 1623,

1543, 1445, 1155

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 8.41 (1H, brs), 7.97 (1H, s), 7.84 (1H, brs), 7.68 (1H, brs), 7.16-7.43 (10H, m), 6.98 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 6.85 (1H, brs), 6.74 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 5.05 (2H, s), 5.02 (2H, s), 3.19 (3H, s), 1.67 (9H, s)

2) 式:



で表される化合物の製造。

実施例21-1) で得られた化合物100mgをメチルアミン(40%メタノール溶液)10mlに溶解し、室温にて30分間攪拌した。

反応溶液を濃縮後、残渣をジクロロメタン-アセトン-ヘキサンを用いて再結晶し目的の化合物68.6mgを得た(収率:84%)。

高分解能FAB-MS (m/z) : found 553.1982,

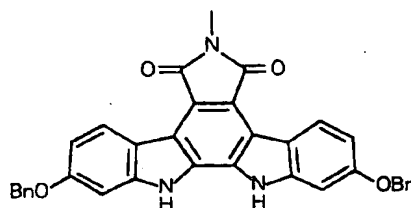
calcd 553.2002 [$\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ として]

IR (KBr, cm^{-1}) : 3419, 3350, 1759, 1697,

1620, 1533, 1454, 1383, 1292, 1167

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 11.48 (2H, s), 7.62 (2H, s), 7.28-7.45 (10H, m), 6.95 (2H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 6.70 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.39 (2H, dd, $J=1.2, 8.7\text{ Hz}$), 5.04 (4H, s), 3.03 (3H, s)

3) 式:



で表される化合物の製造。

実施例 21-2) で得られた化合物 1. 01 g 及び 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン 456. 1 mg をトルエン 50 ml に溶解し 110℃ にて 40 分間攪拌した。反応液を室温に戻した後不溶物を濾過しメタノール 30 ml で洗浄した。残渣をジメチルスルフォキシド-ジクロロメタン-メタノールを用いて再結晶し目的化合物 981 mg を得た (収率: 98%)。

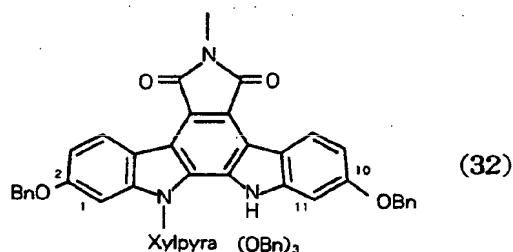
高分解能 FAB-MS (m/z): found 551. 1829,

calcd 551. 1845 [$C_{35}H_{25}N_3O_4$ として]

IR (KBr, cm^{-1}): 3257, 1740, 1675, 1620, 1571, 1402, 1246, 1178

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.46 (2H, s), 8.79 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.53 (4H, d, 8.5 Hz), 7.35-7.44 (8H, m), 7.02 (2H, dd, 8.5, 0.8 Hz), 5.25 (4H, s), 3.13 (3H, s)

4) 式:

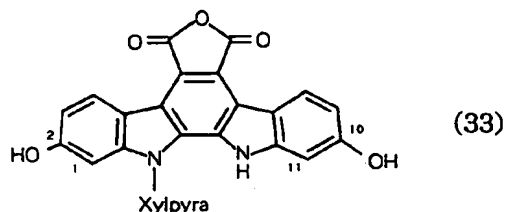


10 [式中、Xylpyra (OBn)₃は2, 3, 4-トリ-*O*-ベンジル- β -D-キシロピラノシル基を示す。以下同様] で表される化合物の製造。
水酸化カリウム2.43g及び無水硫酸ナトリウム9.24gをアセトニトリル190mlに懸濁させ、実施例21-3)で得た化合物2.21gを加え室温にて30分攪拌した。この反応液に、2, 3, 4-トリ-*O*-ベンジル-D-キシロピラノース3.36gより塩化チオニルでクロル化された化合物をアセトニトリル22mlで溶解し加えた。室温にて1時間40分攪拌した後、反応液を酢酸エチル220mlで希釈し、1N塩酸150mlで洗浄した。分取した有機層をしばらく放置すると結晶が析出するので濾取した。結晶を少量の水次に酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し、乾燥後目的物(32)3.2gを得た。

15 Rf値: 0.66 (ヘキサン-酢酸エチル=2:1)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.12 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.77-4.06 (3H, m), 4.48 (1H, m), 4.77-4.94 (4H, m), 5.19 (4H, d, J=7.5Hz), 5.76 (1H, d, J=7.5Hz), 6.23 (2H, d, J=7.2Hz), 6.81-7.57 (29H, m), 9.05 (1H, d, J=8.7Hz), 9.17 (1H, d, J=8.4Hz), 9.64 (1H, s)

25 5) 式:



で表される化合物の製造。

10 化合物 (32) 3.2 g を THF-クロロホルム-メタノール (1 : 1 : 1) 60 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 88 mg を水 10 ml に懸濁させて加え、水素雰囲気下 3 日間攪拌した。触媒を濾去した後減圧濃縮して 1.8 g の赤色固体を得た。これを 2 N 水酸化カリウム水溶液 25 ml に溶解し室温 3 時間攪拌した。反応液を水 30 ml で希釈し、2 N 塩酸

15 30 ml を加え pH = 1 とした。析出する結晶を濾取し、冷水で洗浄及び乾燥後目的化合物 (33) 1.67 g を得た。

Rf 値 : 0.70 (クロロホルム-メタノール-THF = 2 : 1 : 1)

6) 化合物 (33) 9.4 mg を DMF 0.6 ml に溶解し 2-ヒドラジノー1, 3-プロパンジオール 710 mg を加え 70°C で 1 時間攪拌した。

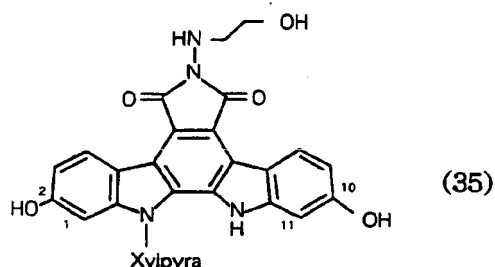
20 反応液を濃縮後、残渣をセファデックス LH-2.0 (メタノール) により精製し、表題化合物 (34) の固体 7 mg を得た。

Rf 値 : 0.49 (クロロホルム-メタノール-THF = 2 : 1 : 1)

低分解能 FAB-MS (m/z) : [M+H]⁺ = 579

実施例 22

25 式 :



で表される化合物の製造。

10 化合物 (33) 50 mg を DMF 2 ml に溶解し 2-ヒドロキシエチルヒドラジン 50 mg を加え 80 °C にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後残渣をセファデックス LH 20 (メタノール) により精製し表題化合物 (35) 42.6 mg を得た (73%)。

15 Rf 値 : 0.33 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-酢酸 = 2 : 4 : 2 : 0.5 : 0.1)

低分解能 FAB-MS (m/z) : 549 (M+H)⁺

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, Temp. = 70 °C, δ ppm) : 10.65 (1H, brs), 9.49 (1H, s), 8.92 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 5.95 (1H, brs), 5.54 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.98 (1H, d, J = 3.3 Hz), 4.85 (2H, m), 4.83 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.24 (2H, m), 3.82 (3H, m), 3.60 (3H, m), 3.13 (2H, m)

20

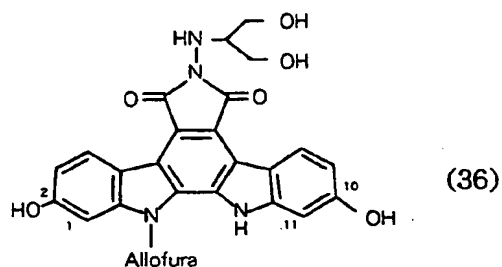
25

実施例 21 と同様の方法により実施例 23 ~ 34 の化合物を製造した。

実施例 23

30 式 :

5



10 [式中、Allofuraは β -D-アロフラノシル基を示す]で表される化合物。

Rf値：0.29 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-酢酸=2:4:2:0.5:0.1)

低分解能FAB-MS (m/z) : $[M+H]^+ = 609$

15

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 11.21

(1H, s), 9.90 (1H, s), 9.76 (1H, s),

8.94 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.82 (1H, d, J

$=9.1\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.

10 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.87 (1H, dd, J

20

$=2.0, 9.1\text{Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J=2.4, 8.$

5Hz), 6.36 (1H, brs), 6.10 (1H, d, J

$=7.5\text{Hz}$), 5.55 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 5.20

(1H, 1H, brs), 5.16 (1H, brs), 4.53

(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.38 (1H, m), 4.22

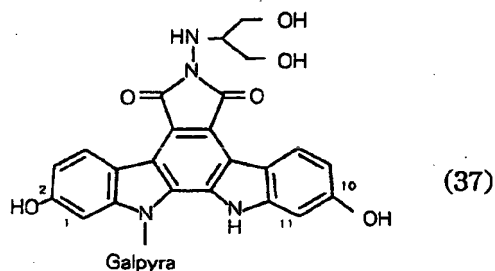
25

(1H, m), 4.10 (2H, m), 3.68 (2H, m),

3.40 (4H, m), 3.30 (1H, m)

実施例24

式：



10 [式中、Galpyraは β -D-ガラクトピラノシル基を示す]で表される化合物。

Rf値：0.23 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-酢酸=2:4:2:0.5:0.1)

低分解能FAB-MS (m/z) : $[M+H]^+ = 609$

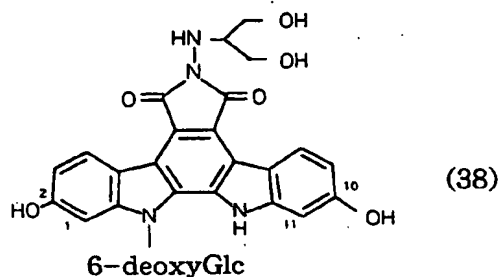
15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 11.67 (1H, s), 9.79 (1H, s), 9.75 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.80 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=1.6, 8.5\text{Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J=1.6, 8.5\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 5.88 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.55 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 5.19 (1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.83 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.52 (2H, m), 4.10 (3H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.40-3.58 (4H, m), 3.30 (1H, m)

20

25

実施例25

式：



10 [式中、6-deoxyGlcは6-デオキシ-β-D-グルコピラノシル基を示す] で表される化合物。

Rf値：0.25 (テトラヒドロフラン-ヘキサン-メタノール-ギ酸 = 10:8:2:0.1)

低分解能FAB-MS (m/z) : [M+H]⁺ = 593

15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm) : 10.15 (1H, s), 9.70 (2H, brs), 8.92 (1H, d, J=8.7Hz), 8.83 (1H, d, J=8.5Hz), 7.29 (1H, d, J=2.0Hz), 7.07 (1H, d, J=2.0Hz), 6.82 (2H, m), 6.18 (1H, d, J=8.0Hz), 5.53 (1H, d, J=2.5Hz), 5.05-5.40 (3H, brs), 4.53 (2H, brs), 3.95 (2H, m), 3.63 (1H, m), 3.20-3.55 (6H, m), 1.37 (3H, d, J=6.2Hz)

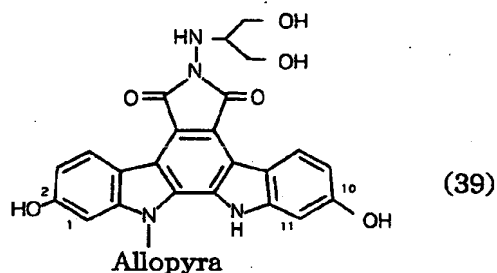
20

実施例26

式：

25

30



[式中、Allopyraはβ-D-アロピラノシル基を示す。以下同様]
で表される化合物。

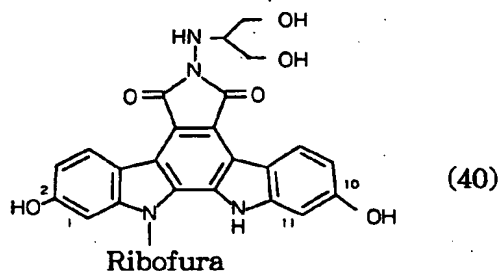
Rf値：0.35 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水=5:2:2:1)

低分解能FAB-MS (m/z) : [M+H]⁺ = 609

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm) : 11.25
(1H, s), 9.82 (1H, s), 9.75 (1H, s),
8.89 (1H, d, J=8.6Hz), 8.79 (1H, d, J=8.6Hz), 7.02 (1H, d, J=2.0Hz), 7.00 (1H, d, J=2.0Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 6.81 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 6.14 (1H, d, J=9.2Hz), 5.91 (1H, t, J=3.7Hz), 5.56 (1H, d, J=2.6Hz), 5.27 (1H, 1H, d, J=3.7Hz), 4.98 (1H, d, J=6.6Hz), 4.75 (1H, d, J=6.4Hz), 4.54 (2H, t, J=5.8Hz), 4.16-3.95 (4H, m), 3.85-3.68 (2H, m), 3.58-3.42 (4H, m), 3.30 (1H, m)

実施例27

式：



10 [式中、Ribofuraは β -D-リボフラノシル基を示す。以下同様]
で表される化合物。

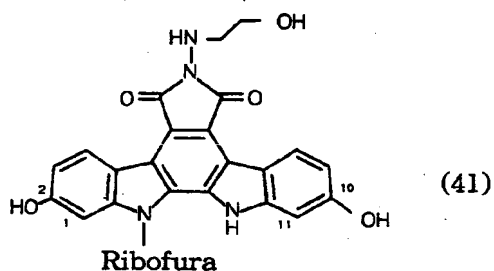
Rf値：0.64 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水=5:2:
2:1)

低分解能FAB-MS (m/z) : $[M+H]^+ = 579$

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 3.27
(1H, m), 3.49 (4H, m), 3.92-4.12
(4H, m), 4.34 (1H, m), 4.50 (2H, m),
5.22 (2H, m), 5.53 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$),
6.13 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.38 (1H, m),
6.81 (1H, dd, $J=1.8\text{ Hz}$, 8.4 Hz), 6.87
20 (1H, dd, $J=1.8\text{ Hz}$, 8.4 Hz), 7.03 (1H,
d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$),
8.81 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.93 (1H, d, J
 $=8.4\text{ Hz}$), 9.75 (1H, brs), 9.87 (1H,
brs), 11.22 (1H, brs)

25 実施例28

式：



で表される化合物。

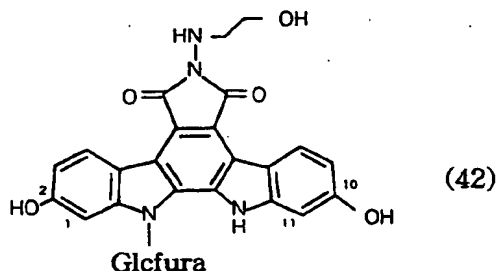
10 R f 値 : 0.40 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5 : 2 : 2 : 1)

低分解能 FAB-MS (m/z) : $[M+H]^+ = 549$

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 3.09 (2H, q, $J=5.2$ Hz), 3.56 (2H, q, $J=5.2$ Hz), 3.94-4.14 (4H, m), 4.36 (1H, q, $J=7.2$ Hz), 4.49 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 5.23 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 5.25 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 5.72 (1H, t, $J=4.8$ Hz), 6.15 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.38 (1H, t, $J=5.0$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.82 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.94 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 9.75 (1H, s), 9.88 (1H, s), 11.23 (1H, s)

実施例 29

式 :



[式中、Glc furaは β -D-グルコフラノシル基を示す] で表される化合物。

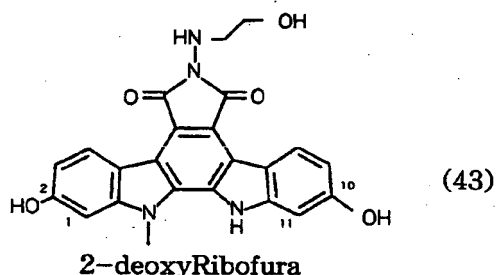
Rf値：0.33 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-酢酸=2:4:2:0.5:0.1)

低分解能FAB-MS (m/z) : $[M+H]^+ = 609$

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 11.55 (1H, s), 9.90 (1H, s), 9.81 (1H, s), 8.94 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.82 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 6.87 (1H, dd, $J=2.1, 8.7\text{Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J=2.1, 8.7\text{Hz}$), 6.28 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 5.94 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 5.55 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 5.15 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.73 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.54 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.21-4.35 (3H, m), 4.14 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.40-3.55 (6H, m)

実施例30

式：



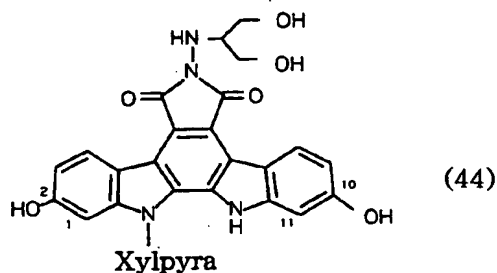
[式中、2-deoxyRibofuraは β -2-デオキシ-リボフラノシル基を示す] で表される化合物。

Rf値：0.29 (テトラヒドロフラン-ヘキサン-メタノール-ギ酸=5:2:1:0.1)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 11.20 (1H, s), 9.78 (1H, s), 9.75 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.79 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 5.97 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 5.32 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 5.11 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.91 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 4.53 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.02 (1H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.40-3.60 (6H, m), 3.20-3.30 (1H, m)

実施例31

式：



で表される化合物。

10 R_f 値：0.48 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-酢酸=2:4:2:0.5:0.1)

低分解能 FAB-MS (m/z) : [M+H]⁺ = 579

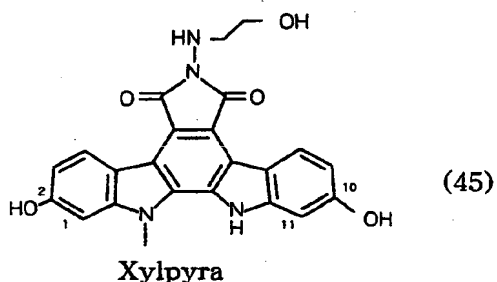
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 10.54 (1H, s), 10.36 (1H, s), 10.23 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.19 (2H, t, J=7.9 Hz), 7.02 (2H, d, J=7.6 Hz), 6.95 (1H, d, J=9.2 Hz), 5.59 (1H, d, J=2.7 Hz), 5.40 (1H, d, J=4.9 Hz), 5.21 (1H, d, J=5.3 Hz), 4.88 (1H, d, J=5.7 Hz), 4.55 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.53 (1H, t, J=5.4 Hz), 4.42 (1H, q, J=5.3 Hz), 4.40 (1H, m), 3.45-3.64 (8H, m)

15

20

実施例 32

25 式：



で表される化合物。

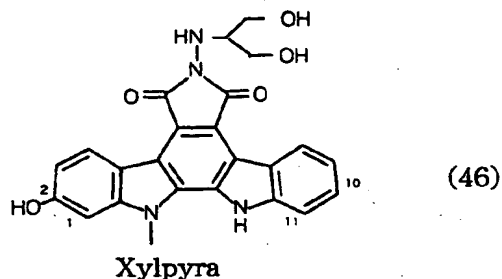
10 R_f 値：0.60 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-酢酸=2:4:2:0.5:0.1)

低分解能FAB-MS (m/z) : [M+H]⁺ = 549

15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 10.53 (1H, s), 10.18-10.40 (2H, brs), 8.68 (1H, d, J=7.9Hz), 8.52 (1H, d, J=7.9Hz), 7.19 (2H, t, J=6.9Hz), 7.02 (2H, d, J=7.6Hz), 6.95 (1H, d, J=9.2Hz), 5.76 (1H, d, J=4.9Hz), 5.41 (1H, d, J=4.9Hz), 5.22 (1H, d, J=5.4Hz), 20 4.88 (1H, brs), 4.53 (1H, s), 4.50 (1H, t, J=5.6Hz), 4.42 (1H, q, J=5.9Hz), 3.62 (2H, dd, J=4.8, 8.7Hz), 3.57 (2H, q, J=5.4Hz), 3.89 (1H, m), 3.10 (2H, q, J=5.6Hz)

25 実施例33

式：



で表される化合物。

10 R f 値 : 0. 43 (クロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン = 3 : 1 : 1)

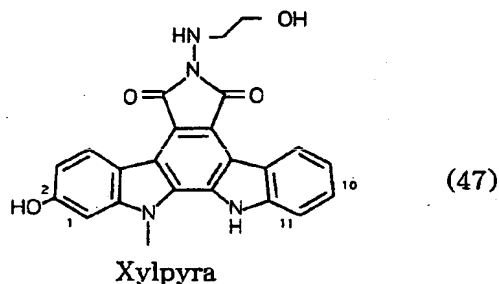
低分解能 FAB-MS : $[M+H]^+ = 563$

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 11. 51 (1H, s), 9. 94 (1H, s), 9. 51 (1H, d, $J = 7. 7 \text{ Hz}$), 8. 98 (1H, d, $J = 8. 7 \text{ Hz}$), 7. 70 (1H, d, $J = 7. 7 \text{ Hz}$), 7. 53 (1H, t, $J = 7. 7 \text{ Hz}$), 7. 33 (1H, t, $J = 7. 7 \text{ Hz}$), 7. 21 (1H, d, $J = 1. 5 \text{ Hz}$), 6. 91 (1H, dd, $J = 1. 5, 8. 8 \text{ Hz}$), 6. 49 (1H, t, $J = 4. 6 \text{ Hz}$), 6. 19 (1H, $J = 7. 7 \text{ Hz}$), 5. 58 (1H, d, $J = 2. 6 \text{ Hz}$), 5. 28 (1H, d, $J = 5. 5 \text{ Hz}$), 5. 24 (1H, d, $J = 6. 9 \text{ Hz}$), 4. 54 (2H, t, $J = 5. 4 \text{ Hz}$), 4. 30-4. 41 (1H, m), 3. 95-4. 20 (4H, m), 3. 25-3. 60 (5H, m)

20

25 実施例 34

式 :



で表される化合物。

10 R_f 値 : 0.77 (トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-酢酸 = 2 : 4 : 2 : 0.5 : 0.1)

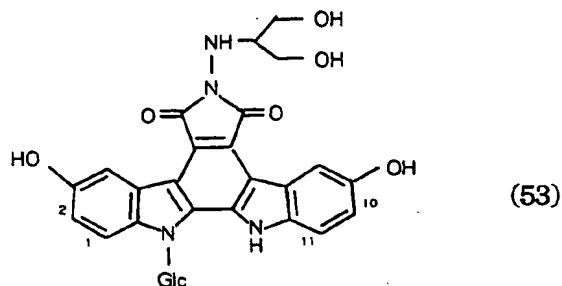
低分解能 FAB-MS : [M+H]⁺ = 563

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 11.38 (1H, s), 9.81 (1H, s), 9.19 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.86 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 6.42 (1H, t, J = 4.8 Hz), 6.37 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.58 (1H, d, J = 2.6 Hz), 5.28 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.21 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.54 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.32-4.42 (1H, m), 3.93-4.16 (4H, m), 3.10-3.60 (5H, m)

20

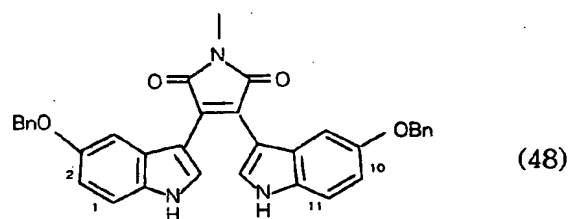
25 実施例 35

式 :



で表される化合物の製造。

1) 式:



で表される化合物。

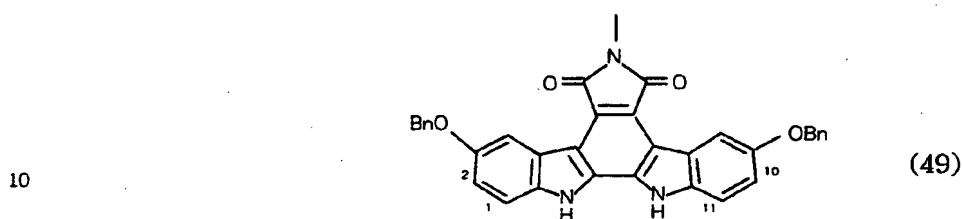
臭化エチルマグネシウム (1.01M THF溶液) 220ml をトルエン 220ml に溶解し 45℃ にて 6-ベンジルオキシインドール 50g を加え 1 時間攪拌した。反応溶液に 3, 4-ジブロモ-N-メチルマレイミド 15.1g のトルエン溶液 220ml を加え、110℃ で 3.5 時間攪拌した。反応液を 2N 塩酸 2l に注ぎ込みメチルエチルケトン 5ml で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をジクロロメタン-アセトン-ヘキサンを用いて再結晶し目的化合物 (48) 23.4g を得た (76%)。

R_f 値: 0.23 (ヘキサン-酢酸エチル=1:1)

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.65

(1 H, s), 7.80 (2 H, s), 7.13-7.36
 (12 H, m), 6.64 (2 H, dd, $J=2.0$, 8.
 7 Hz), 6.30 (2 H, d, $J=2.0$ Hz), 4.20
 (4 H, s), 3.04 (3 H, s)

5 2) 式:



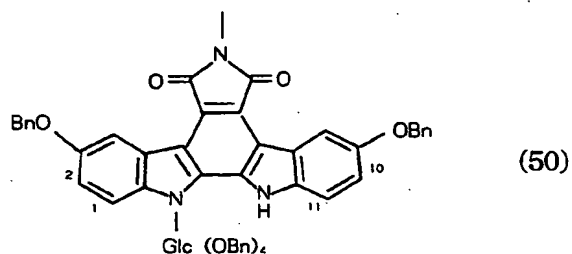
で表される化合物。

15 化合物(48) 500 mg及び塩化パラジウム800 mgをDMF 25 ml
 に溶解110°Cにて20分間攪拌した。反応液を室温に戻した後不溶物を濾
 過し濾液を1 N塩酸50 mlに注ぎ込み酢酸エチル200 mlで抽出した。
 有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄
 後、乾燥濃縮した。残渣をジクロロメタン-アセトン-ヘキサンを用いて再
 20 結晶し目的化合物(49) 441 mgを得た(89%)。

Rf値: 0.62 (ヘキサン-酢酸エチル=1:1)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.55,
 (2 H, s), 8.66 (2 H, d, $J=2.0$ Hz), 7.72
 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.57 (4 H, d, $J=7.$
 25 0 Hz), 7.20-7.45 (6 H, m), 7.27 (2 H,
 dd, $J=2.0$, 8.7 Hz), 5.22 (4 H, s), 3.
 16 (3 H, s)

3) 式:

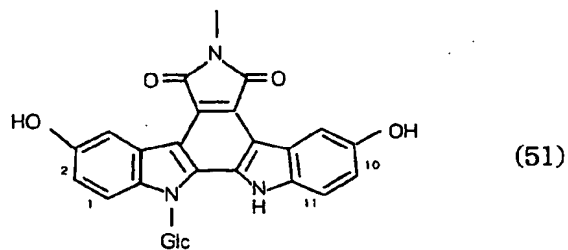


で表される化合物。

10 tert-ブトキシカリウム 14.5 g 及び硫酸マグネシウム 70 g をアセ
トニトリ 1.3 L に懸濁させ、化合物 (49) 17.83 g を加え室温にて
20 分間攪拌した後 1-クロロ-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-
D-グルコピラノシド 8.5 g のアセトニトリル溶液 450 ml を滴下し
15 た。室温にて 4 時間攪拌した後、反応液を 1 N 塩酸 5 l に注ぎ込み酢酸エチ
ル 10 L で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次
いで飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラ
フィー（トルエン、クロロホルム）を用いて精製し目的化合物 (50) の粗バ
ルク 58.8 g を得た。

Rf 値：0.97（クロロホルム-酢酸エチル = 2 : 1）

20 4) 式：



で表される化合物。

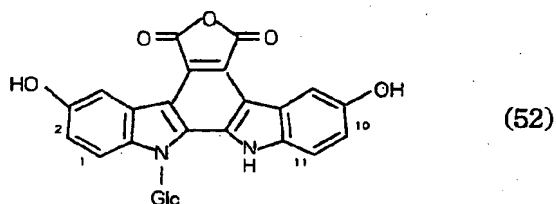
30 化合物 (50) の粗バルク 58.8 g をテトラヒドロフラン-メタノール

(2 : 1) 600 ml に溶解し、水酸化パラジウムを触媒量加え、水素雰囲気下2日間攪拌した。触媒を濾過した後濾液を濃縮し目的化合物(51)の粗バルク45 gを得た。

Rf値: 0.46 (クロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン=3 : 1 : 1)

低分解能FAB-MS (m/z) : [M]⁺ = 533

5) 式:



で表される化合物。

化合物(51) 45 gを10%水酸化カリウム水溶液300 mlに溶解し、室温にて2時間攪拌した。反応液に2N塩酸300 mlを加えて中和した後、メチルエチルケトン1 lで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をメタノールを用いて再結晶し目的化合物(52) 8.84 gを得た。

Rf値: 0.46 (クロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン=3 : 1 : 1)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 11.62 (1H, s), 9.40 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.31 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.81 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.09 (2H, m), 6.18 (1H, d, J=8.6 Hz), 5.97 (1H, t, J=3.7 Hz), 5.36 (1H, d, J=4.3 Hz), 5.11

(1H, d, J=5.2 Hz), 4.89 (1H, d, J=5.5 Hz), 4.05 (1H, m), 3.93 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.50 (2H, m)

6) 化合物 (52) 2.0 g を DMF 40 ml に溶解し 2-ヒドラジノー
1, 3-プロパンジオール 1.2 g を加え 80°C にて 0.5 時間攪拌した。
反応液を濃縮後残渣をセファデックス LH20 (メタノール) により精製し
表題化合物 (53) 1.98 g を得た (85%)。

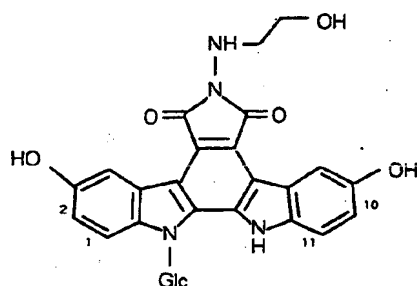
Rf 値: 0.20 (クロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン=3:
1:1)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.36
(1H, s), 9.25 (1H, s), 9.20 (1H, s),
8.57 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.50 (1H, d, J
=2.3 Hz), 7.72 (1H, d, 8.8 Hz), 7.46
(1H, d, J=8.6 Hz), 7.02 (2H, m), 6.01
(1H, d, J=8.1 Hz), 5.89 (1H, t, J=4.
1 Hz), 5.58 (1H, d, J=2.7 Hz), 5.32
(1H, d, J=4.5 Hz), 5.08 (1H, d, J=4.
9 Hz), 4.82 (1H, d, J=4.9 Hz), 4.55
(2H, t, J=5.5 Hz), 4.01-4.06 (1H,
m), 3.86-3.99 (2H, m), 3.75-3.82
(1H, m), 3.45-3.58 (6H, m), 3.25
(1H, m)

実施例 35 と同様にして実施例 36 の化合物を製造した。

実施例 36

式:



(54)

で表される化合物。

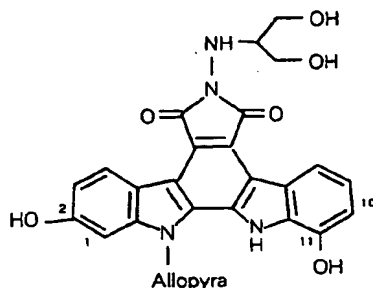
10 R_f 値 : 0. 20 (クロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン = 3 : 1 : 1)

低分解能 FAB-MS (m/z) : [M+H]⁺ = 579

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 11. 35 (1H, s), 9. 28 (1H, s), 9. 20 (1H, s), 8. 66 (1H, d, J = 3. 9 Hz), 8. 48 (1H, d, J = 3. 9 Hz), 7. 73 (1H, d, J = 10. 3 Hz), 7. 45 (1H, d, J = 10. 3 Hz), 7. 00 (2H, dd, J = 3. 9, 10. 3 Hz), 6. 10 (1H, d, J = 9. 5 Hz), 5. 88 (1H, t, J = 4. 7 Hz), 5. 75 (1H, t, J = 5. 5 Hz), 5. 32 (1H, d, J = 6. 3 Hz), 5. 08 (1H, d, J = 6. 3 Hz), 4. 85 (1H, d, J = 7. 1 Hz), 4. 50 (1H, t, J = 7. 9 Hz), 3. 78-4. 08 (4H, m), 3. 45-3. 63 (4H, m), 3. 13 (2H, m)

25 実施例 37

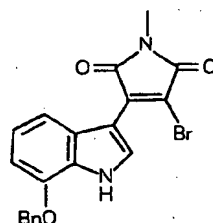
式 :



(63)

で表される化合物の製造。

1) 式：



(55)

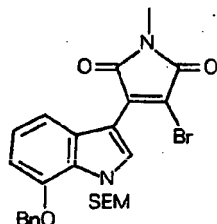
で表される化合物。

7-ベンジルオキシインドール15gをTHF150mLに溶解し、リチウムヘキサメチルジシラジド(1M:THF溶液)161mLを加え窒素雰囲気下0℃で30分間攪拌した後、2,3-ジブロモ-N-メチルマレイミド18.1gのTHF溶液180mLを滴下した。

滴下終了後、0℃にて50分間攪拌した後、反応液を2N塩酸1Lに注ぎ込み、酢酸エチル2Lで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し残渣を酢酸エチル-ヘキサンを用いて再結晶することにより目的化合物(55)26.9gを得た(97%)。

Rf値: 0.40 (ヘキサン-酢酸エチル=2:1)

2) 式：



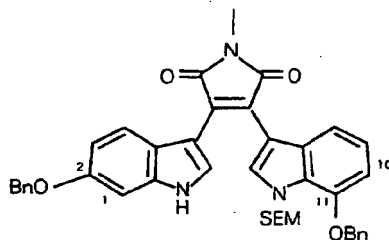
(56)

[式中、SEMは2-トリメチルシリルエトキシメチル基を示す。以下、同様。] で表される化合物。

化合物(55) 2.00g、2-トリメチルシリルエトキシメチルクロライド1g及び水素化ナトリウム300mgをTHF30mLに溶解し室温にて30分間攪拌した。反応液を2N塩酸200mLに注ぎ込み酢酸エチル300mLで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=4:1)を用いて精製し目的化合物(56) 2.06gを得た(81%)。

Rf値: 0.50 (ヘキサン-酢酸エチル=2:1)

3) 式:



(57)

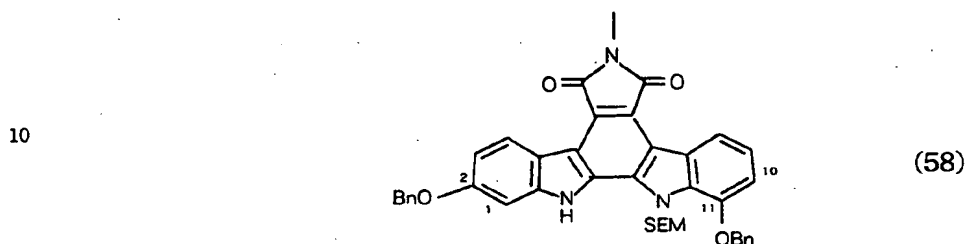
で表される化合物。

6-ベンジルオキシインドール1.27gをTHF20mLに溶解し、リチウムヘキサメチルジシラジド(1M:THF溶液)2.40mLを加え窒素雰囲気下0℃で30分間攪拌した後、化合物(56)2.00gのTHF溶液20mLを滴下した。滴下後2時間攪拌した。反応液を2N塩酸100mLに注ぎ込み、酢酸エチル200mLで抽出した。有機層を水、飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=4:1）を用いて精製しさらに酢酸エチル-アセトン-ヘキサンを用いて再結晶し目的化合物（57）2.10 gを得た（85%）。

5 R f 値：0.35（ヘキサン-酢酸エチル=2:1）

4) 式：



15 で表される化合物。

化合物（57）1.0 g及び炭酸カルシウム2.0 gをDMF 50 mLに溶解し、塩化パラジウム1.09 gを加え80℃にて3時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後濾液を酢酸エチル200 mL-2 N塩酸100 mLで分配し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル：6:1-3:1）を用いて精製しさらにアセトン-ヘキサンを用いて再結晶し目的化合物（58）644 mgを得た（64%）。

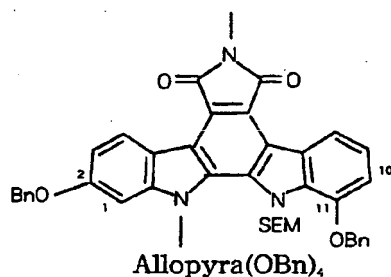
20 R f 値：0.68（ヘキサン-酢酸エチル=2:1）

5) 式：

25

30

5



(59)

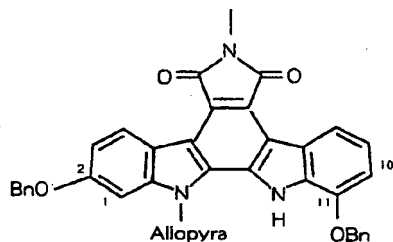
10 [式中、Allopyra(OBn)は2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-アロピラノシル基を示す] で表される化合物。

tert-ブトキシカリウム200mg及び硫酸ナトリウム2.0gをトルエン10mlに懸濁させ、化合物(58)250mgを加え室温にて1時間攪拌した後、1-クロロ-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-アロピラノースの粗生成物のトルエン溶液5mlを滴下した。50℃にて一晩攪拌した後、反応液を2N塩酸100mLに注ぎ込み酢酸エチル200mlで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=8:1-4:1)を用いて精製し目的化合物(59)256mgを得た(58%)。

20 Rf値: 0.41 (Art. 15389、RP-18F254S、アセトニトリル)

6) 式:

25



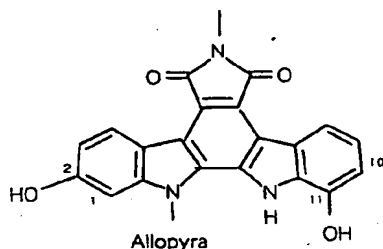
(60)

30

で表される化合物。

化合物 (59) 250 mg、モレキュラーシーブ 300 mg 及びテトラブチルアンモニウムフロリド (1M THF 溶液) 4.0 ml を THF 5 mL に溶解し 50 °C にて 4 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後濾液を 1 N 塩酸 50 ml に注ぎ込み酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 6 : 1 - 4 : 1) を用いて精製し目的化合物 (60) 183 mg を得た (82%)。

7) 式:

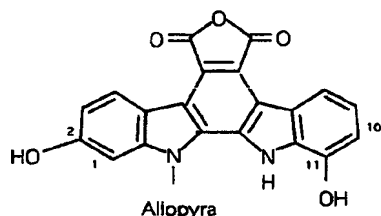


で表される化合物。

化合物 (60) 170 mg をクロロホルム-メタノール-THF 10 mL に溶解し、パラジウムブラックを 100 mg 加え、水素雰囲気下 1 晩攪拌した。パラジウム触媒を濾過した後、濾液を濃縮し目的化合物 (61) の粗生成物を得た。

Rf 値: 0.45 (クロロホルム-メタノール-THF = 3 : 1 : 1)

8) 式:



で表される化合物。

- 10 化合物(61)の粗生成物を2N水酸化カリウム水溶液10mLに溶解し、
室温にて1時間攪拌した。反応液に2N塩酸20mLを加えて30分間攪拌
した後、酢酸エチル-メチルエチルケトン(1:1)100mL、50mL
(2回)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し、残渣を
セファデックスLH20(メタノール)により精製し、目的化合物(62)
15 68mgを得た。

Rf値: 0.45 (クロロホルム-メタノール-THF=3:1:1)

- 9) 化合物(62)30mgをDMF1mLに溶解し2-ヒドラジノー1,
20 3-プロパンジオール30mgを加え室温にて4時間攪拌した。反応液を濃
縮後、残渣をセファデックスLH20(メタノール)により精製し表題化合
物(63)26mgを得た(76%)。

Rf値: 0.49 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水=5:2:
2:1)

- 25 高分解能FAB-MS (m/z): found 609.1834,

calcd 609.1833 [C₂₉H₂₉N₄O₁₁として]

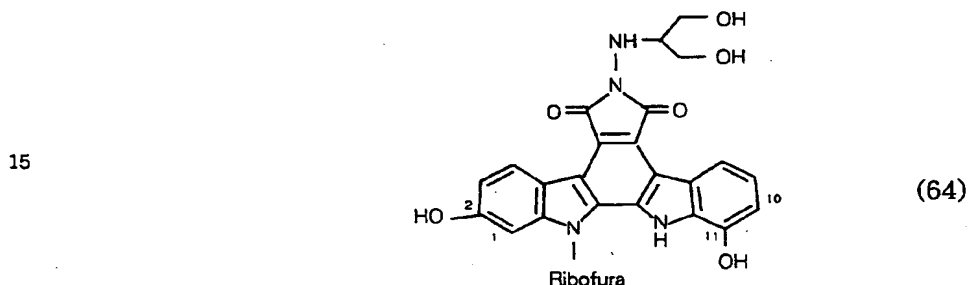
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 10.62
(1H, s), 9.92 (1H, s), 9.83 (1H, s), 8.
92 (1H, d, J=8.7Hz), 8.51 (1H, d, J=7.
30 9Hz), 7.16 (1H, t, J=7.9Hz), 7.07

(1H, s), 6.98 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.86
 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.14 (1H, d, $J=8.$
 9 Hz), 5.58 (1H, br s), 5.33 (1H, d, $J=$
 3.7 Hz), 5.24 (1H, t, $J=3.7$ Hz), 5.14
 5 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 4.90 (1H, d, $J=6.$
 6 Hz), 4.55 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 4.29
 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 3.13-4.24 (9H, m)

実施例37と同様の方法により実施例38の化合物を製造した。

実施例38

10 式:



20 で表される化合物。

Rf値: 0.49 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水=5:2:
 2:1)

高分解能FAB-MS (m/z): found 579.1724,

calcd 579.1727 [$C_{28}H_{27}N_4O_{10}$ として]

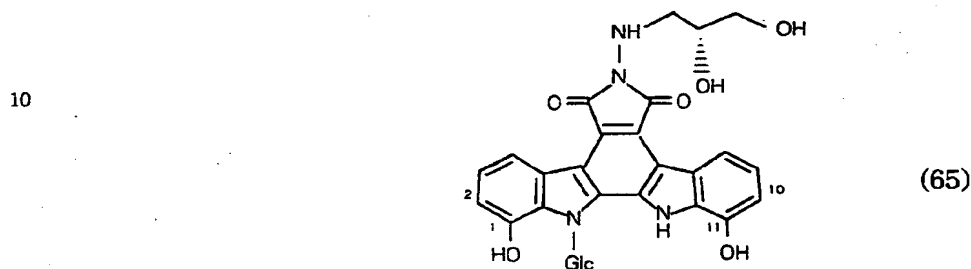
25 1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 10.86
 (1H, s), 10.03 (1H, s), 9.89 (1H, s),
 8.97 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.58 (1H, d, J
 =8.2 Hz), 7.94 (1H, s), 7.30 (1H, s),
 7.17 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 6.99 (1H, d, J
 30 =8.0 Hz), 6.90 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.

3.9 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 5.64 (1H, t, $J=3.2$ Hz), 5.57 (1H, s), 5.39 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 5.29 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 4.54 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.15-4.22 (9H, m)

5 実施例 1 と同様にして実施例 39~42 の化合物を製造した。

実施例 39

式：



15

で表される化合物。

低分解能 FAB-MS (m/z) : $[M+H]^+ = 609$

$[C_{28}H_{28}N_4O_{11}]$ として]

20 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 10.9 (1H, brs), 10.4 (1H, brs), 10.0 (1H, brs), 8.71 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.19 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.75 (1H, dd, $J=5.9, 4.4$ Hz), 5.42 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 5.35 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 5.21 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 4.90 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 4.62 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 4.53 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.02 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.55-3.68

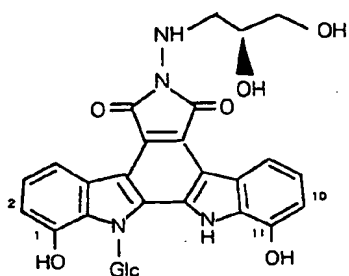
25

30

(3 H, m), 3.32-3.45 (3 H, m), 3.11
 (1 H, ddd, $J=11.2, 5.9, 4.9$ Hz), 3.01
 (1 H, ddd, $J=11.2, 7.3, 4.4$ Hz)

実施例 40

式:



(66)

で表される化合物。

低分解能FAB-MS (m/z) : $[M+H]^+ = 609$ [$C_{28}H_{28}N_4O_{11}$ として]

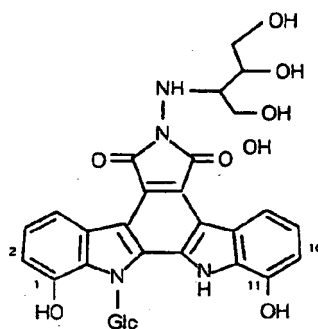
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 10.9
 (1 H, brs), 10.4 (1 H, brs), 10.0 (1 H,
 brs), 8.71 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 8.54
 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.19 (2 H, t, $J=7.$
 8 Hz), 7.04 (1 H, d, $J=9.3$ Hz), 7.03
 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.00 (1 H, d, $J=7.$
 8 Hz), 5.75 (1 H, ddd, $J=5.9, 4.4$ Hz),
 5.42 (1 H, d, $J=5.9$ Hz), 5.35 (1 H, t, J
 =5.4 Hz), 5.21 (1 H, d, $J=5.4$ Hz), 4.
 90 (1 H, d, $J=4.9$ Hz), 4.62 (1 H, d, $J=$
 4.4 Hz), 4.53 (1 H, t, $J=5.4$ Hz), 4.02
 (2 H, m), 3.74 (1 H, m), 3.55-3.68
 (3 H, m), 3.32-3.45 (3 H, m), 3.11

(1H, ddd, $J=11.2, 5.9, 4.9$ Hz), 3.01

(1H, ddd, $J=11.2, 7.3, 4.4$ Hz)

実施例 41

式:



で表される化合物。

低分解能FAB-MS (m/z) : $[M+H]^+ = 639$

[$C_{30}H_{30}N_4O_{12}$ として]

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 10.9

(1H, brs), 10.4 (1H, brs), 10.0 (1H,

brs), 8.70 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.53

(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.18 (2H, t, $J=7.$

8 Hz), 7.05 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 7.03

(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=7.$

8 Hz), 5.77 (1H, dd, $J=5.9, 4.4$ Hz),

5.42 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 5.35 (1H,

brs), 5.21 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 4.90

(1H, brs), 4.61 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 4.

60 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 4.38 (1H, brs),

4.02 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.52-3.

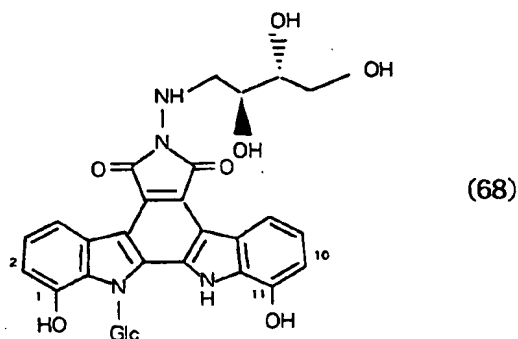
70 (4H, m), 3.35-3.45 (3H, m), 3.25

(1H), 3.02 (1H, ddd, $J=12.2, 8.3, 4.$

4 Hz)

実施例 4 2

式：

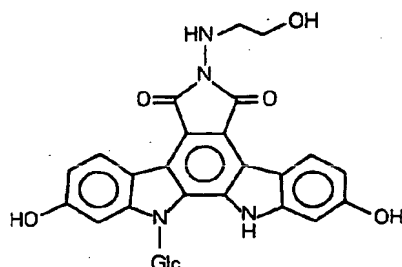


で表される化合物。

低分解能FAB-MS (m/z) : $[M+H]^+ = 639$ [$C_{30}H_{30}N_4O_{12}$ として]

15 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 10.9 (1H, brs), 10.4 (1H, brs), 10.0 (1H, brs), 8.71 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.19 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.75 (1H, dd, $J=5.9, 4.4$ Hz), 5.42 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 5.35 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 5.21 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 4.90 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 4.62 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 4.53 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.02 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.55-3.68 (3H, m), 3.32-3.45 (3H, m), 3.25 (1H), 3.11 (1H, ddd, $J=11.2, 5.9, 4.9$ Hz), 3.01 (1H, ddd, $J=11.2, 7.3, 4.4$ Hz) 実施例 4 3

式：



(69)

で表される化合物。

参考例 1 の化合物 421. 9 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 6. 7 ml に溶解し、2-ヒドロキシエチルヒドラジン 360 mg を加えて 80 ° C で 1. 5 時間攪拌した。これを濃縮乾固して、残渣を少量のメタノールに溶解して、セファデックス LH-20 (6. 5 × 50 cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式 (69) で表される化合物 189. 3 mg を得た。

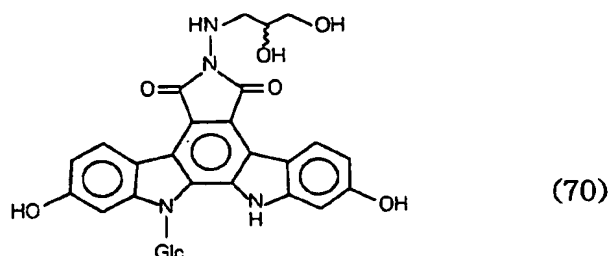
Rf 値: 0. 50 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄, 展開溶媒: クロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン = 3 : 1 : 1)

低分解能 FAB-MS (m/z) : 579 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 11. 20 (1H, s), 9. 88 (1H, s), 9. 85 (1H, s), 8. 85 (1H, d, J=9. 0 Hz), 8. 79 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 19 (1H, d, J=1. 4 Hz), 6. 98 (1H, d, J=1. 4 Hz), 6. 82 (1H, dd, J=1. 4, 9. 0 Hz), 6. 79 (1H, dd, J=1. 4, 9. 0 Hz), 5. 98 (1H, d, J=9. 0 Hz), 5. 85 (1H, t, J=4. 0 Hz), 5. 73 (1H, t, J=3. 4 Hz), 5. 31 (1H, d, J=3. 6 Hz), 5. 10 (1H, d, J=6. 3 Hz), 4. 90 (1H, t, J=4. 5 Hz), 3. 87-4. 10 (3H, m), 3. 77-3. 80 (1H, m), 3. 49-3. 60 (4H, m), 3. 05-3. 15 (2H, m)

実施例 44

式：



で表される化合物。

1) DL-グリセルアルデヒド二量体 6.73 g、カルバジン酸 tert-
 10 ブチルエステル 9.87 g を 9.5% エタノール 50 ml に溶解し、室温で
 15 時間攪拌した後、60°C で 30 分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣
 を酢酸エチルより再結晶させ、(2SR)-3-(tert-ブチルオキシ
 カルボニル)ヒドラゾノ-1,2-プロパンジオールを 13.7 g 無色固体
 として得た。

15 Rf 値：0.49 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄, 展開溶媒：

ジクロロメタン-メタノール=10:2)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.41
 (9H, s), 3.39 (2H, m), 3.93 (1H, m),
 4.65 (1H, t, J=5.8 Hz), 5.11 (1H, d, J
 20 =5.0 Hz), 7.16 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.
 52 (1H, brs)

2) (2SR)-3-(tert-ブチルオキシカルボニル)ヒドラゾノ-
 1,2-プロパンジオール 12.6 g に室温下、ボラン-テトラヒドロフラ
 ン錯体 52 ml を加えた後、室温で 10 分攪拌した。反応液に 6 規定塩酸
 26 ml を室温で加え、100°C で 15 分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、
 25 得られた残留物をダウエックス 50W×4 の H⁺ タイプに吸着させ、水洗し
 た後、0.5 規定アンモニア水で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧
 濃縮し、得られる油状物を、IRC-50 の NH₄⁺ タイプに吸着させ、水
 で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、(2SR)-3-ヒド
 30 ラジノ-1,2-プロパンジオール 2.2 g を無色固体として得た。

Rf 値 : 0.33 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄, 展開溶媒 ; n-ブタノール-酢酸-水 = 5 : 2 : 1)

低分解能 FAB-MS (m/z) : 107 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 2.51
5 (1H, dd, J = 7.3, 12.1 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 4.3, 12.1 Hz), 3.28 (2H, m), 3.56 (1H, m)

3) 参考例 1 の化合物 500 mg と 2) で得られた (2SR)-3-ヒドラジノ-1, 2-プロパンジオール 313 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、80℃ で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して
10 得られる残渣をセファデックス LH20 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5 : 2 : 2 : 1) により精製し、表題化合物 462 mg を得た。

Rf 値 : 0.31 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄, 展開溶媒 ;
15 テトラヒドロフラン-メタノール-n-ヘキサン-ギ酸 = 10 : 2 : 4 : 0.1)

低分解能 FAB-MS (m/z) : 609 (M+H)⁻

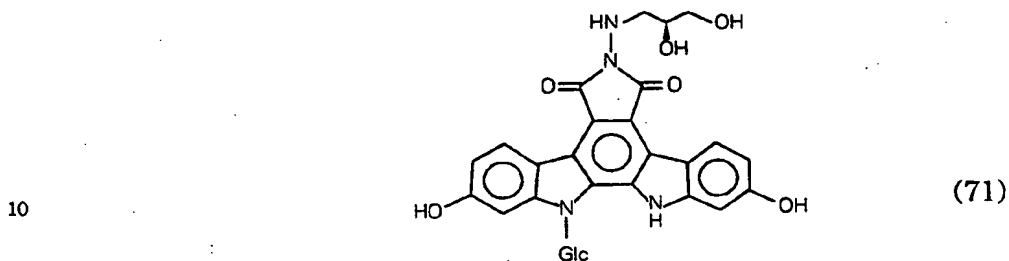
[α]_D +17.2° (c = 1.02, DMSO)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 2.99
20 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.42 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.50 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.91 (2H), 4.01 (1H, m), 4.52 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.60 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.92 (1H, d, J = 5.2 Hz),
25 5.12 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.33 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 4.4, 5.6 Hz), 5.87 (1H, m), 5.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 1.9, 8.6 Hz), 6.98
30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.9 Hz)

9 Hz), 8.79 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.87
 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.76 (1H, s), 9.78
 (1H, s), 11.20 (1H, s)

実施例 45

5 式:



で表される化合物。

1) D-(R)-グリセルアルデヒド アセトニド 3.45 g、カルバジン
 酸 tert-ブチルエステル 3.50 g をエタノール 20 ml に溶解し、
 15 室温で 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルよ
 り再結晶させ、(4S)-2,2-ジメチル-4-(tert-ブチルオキシ
 シカルボニルヒドラゾノ)メチル-1,3-ジオキソランを 5.65 g 無色
 固体として得た。

Rf 値: 0.56 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄, 展開溶媒;

20 n-ヘキサン-酢酸エチル = 1:1)

$[\alpha]_D + 46.4^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl₃)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.38 (3H,
 s), 1.43 (3H, s), 1.50 (9H, s), 3.87
 (1H, dd, $J = 6.3, 8.6$ Hz), 4.18 (1H,
 dd, $J = 6.6, 8.6$ Hz), 4.65 (1H, ddd, $J =$
 25 6.4, 6.4, 6.4 Hz), 7.12 (1H, brd, $J =$
 5.9 Hz), 7.78 (1H, brs)

2) (4S)-2,2-ジメチル-4-(tert-ブチルオキシカルボ
 ニルヒドラゾノ)メチル-1,3-ジオキソラン 3.00 g に室温下、ボラン
 30 -テトラヒドロフラン錯体 18.4 ml を加えた後、室温で 10 分攪拌し

た。反応液に6規定塩酸6.2mlを室温に加え、100℃で15分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物をダウエックス50W×4のH⁺タイプに吸着させ、水洗した後、0.5規定アンモニア水で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、得られる油状物を、IRC-50のNH₄⁺タイプに吸着させ、水で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、(2S)-3-ヒドラジノ-1,2-プロパンジオール772mgを無色固体として得た。

Rf値: 0.33 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒;

n-ブタノール-酢酸-水=5:2:1)

[α]_D -23.0° (c=1.00, MeOH)

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δppm): 2.72 (1H, dd, J=8.2, 12.3Hz), 2.87 (1H, dd, J=3.7, 12.3Hz), 3.49 (2H, d, J=5.4Hz), 3.77 (1H, m)

3) 参考例1の化合物500mgと2) で得られた(2S)-3-ヒドラジノ-1,2-プロパンジオール306mgをN,N-ジメチルホルムアミド205mlに溶解し、80℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣をセファデックスLH20 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水=5:2:2:1) により精製し、表題化合物340mgを得た。

Rf値: 0.59 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒;

テトラヒドロフラン-メタノール-n-ヘキサノール-ギ酸=10:2:2:0.1)

[α]_D +14.7° (c=1.00, DMSO)

高分解能FAB-MS; (M+H)⁺; Found: 609.1843,

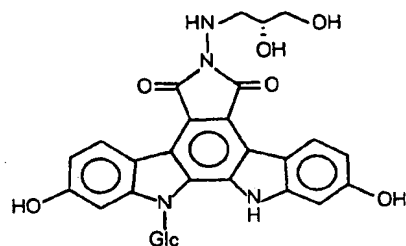
Calcd: 609.1833

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm): 2.98 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.41 (2H, brt, J=5.7Hz), 3.50 (2H, m), 3.63 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.85-3.96 (2H), 4.02 (1H, m), 4.52 (1H, t, J=5.7Hz), 4.

6.1 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 4.93 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 5.12 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 5.34 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 5.71 (1H, m), 5.87 (1H, t, $J=4.5$ Hz), 5.98 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J=2.2, 8.7$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.87 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 9.76 (1H, s), 9.79 (1H, s), 11.20 (1H, s)

実施例 46

式:



(72)

で表される化合物。

1) (S) - (-) - グリシドール 8.5 g をエタノール 80 ml に溶解し、カルバジン酸 tert-ブチルエステル 45.5 g を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノール = 10 : 1) により精製し、(2R) - 3 - (N-tert-ブチルオキシカルボニル) ヒドラジノ-1, 2-プロパンジオールを 5.53 g 淡黄色油状物として得た。

Rf 値: 0.24 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄, 展開溶媒:

ジクロロメタン:メタノール = 10 : 1)

[α]_D +10.8° (c=1.00, MeOH)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, δ ppm): 1.44 (9H, s), 2.75 (1H, dd, $J=7.9, 12.3$ Hz), 2.

8.7 (1H, dd, $J = 4.2, 12.3$ Hz), 3.51
(2H, m), 3.69 (1H, m)

2) (2R)-3-(N-tert-ブチルオキシカルボニル)ヒドラジノ
-1, 2-プロパンジオール 2.99 g をテトラヒドロフラン 15 ml に溶
5 解し、6規定塩酸 7.5 ml を加え、100°C で20分攪拌した。反応液を
減圧濃縮し、得られた残留物をダウエックス 50W×4 のH⁺タイプに吸着
させ、水洗した後、0.5規定アンモニア水で溶出した。目的物を含む画分
を集めて減圧濃縮し、得られる油状物を、IRC-50のNH₄⁺タイプに
吸着させ、水で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、(2R)
10 -3-ヒドラジノ-1, 2-プロパンジオール 993 mg を無色固体として
得た。

Rf値: 0.33 (メルク社製、キーゼルゲル 60F₂₅₄, 展開溶媒;

n-ブタノール-酢酸-水 = 5:2:1)

$[\alpha]_D + 20.6^\circ$ ($c = 0.992$, MeOH)

15 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, δ ppm): 2.72 (1H,
dd, $J = 8.2, 12.4$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J =$
3.7, 12.4 Hz), 3.49 (2H, d, $J = 5.$
5 Hz), 3.77 (1H, m)

3) 参考例1の化合物 250 mg と2) で得られた (2R)-3-ヒドラジ
20 ノ-1, 2-プロパンジオール 129 mg をN, N-ジメチルホルムアミド
7.5 ml に溶解し、80°C で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得ら
れる残渣をセファデックス LH20 (クロロホルム-メタノール-エタノ
ール-水 = 5:2:2:1) により精製し、表題化合物 172 mg を得た。

Rf値: 0.57 (メルク社製、キーゼルゲル 60F₂₅₄, 展開溶媒;

25 テトラヒドロフラン:メタノール:n-ヘキサン:ギ酸 = 10:2:
2:0.1)

$[\alpha]_D + 17.0^\circ$ ($c = 0.50$, DMSO)

高分解能 FAB-MS; (M+H)⁺; Found: 609.1836,

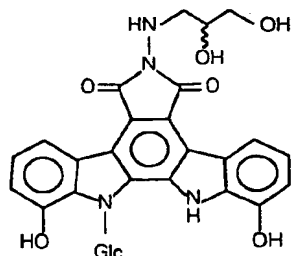
Calcd: 609.1833

30 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 2.98

(1H, m), 3.07 (1H, m), 3.42 (2H, brs), 3.51 (2H, brs), 3.62 (1H, brs), 3.78 (1H, brd, J=10Hz), 3.85-3.96 (2H), 4.02 (1H, m), 4.52 (1H, brs), 4.60 (1H, brs), 4.93 (1H, brs), 5.13 (1H, brs), 5.38 (1H, brs), 5.72 (1H, t, J=4.8Hz), 5.90 (1H, brs), 5.97 (1H, d, J=8.2Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.1, 8.6Hz), 6.83 (1H, dd, J=1.9, 8.6Hz), 6.99 (1H, d, J=2.0Hz), 7.18 (1H, d, J=1.8Hz), 8.79 (1H, d, J=8.6Hz), 8.87 (1H, d, J=8.6Hz), 9.8 (2H, brs), 11.20 (1H, s)

実施例 47

式



(73)

で表される化合物:

1) DL-グリセルアルデヒド二量体 6.73 g、カルバジン酸 tert-ブチルエステル 9.87 g を 95% エタノール 50 ml に溶解し、室温で 15 時間攪拌した後、60°C で 30 分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルより再結晶させ、(2SR)-3-(tert-ブチルオキシカルボニル)ヒドラゾノー-1,2-プロパンジオールを 13.7 g 無色固体として得た。

Rf 値: 0.49 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄, 展開溶媒: ジクロロメタン-メタノール=10:2)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.41
(9H, s), 3.39 (2H, m), 3.93 (1H, m),
4.65 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 5.11 (1H, d, J
=5.0Hz), 7.16 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 10.
5 52 (1H, brs)

2) (2SR)-3-(tert-ブチルオキシカルボニル)ヒドラゾノー
1, 2-プロパンジオール12.6gに室温下、ボラン-テトラヒドロフラン
錯体52mlを加えた後、室温で10分攪拌した。反応液に6規定塩酸
26mlを室温で加え、100°Cで15分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、
10 得られた残留物をダウエックス50W×4の H^+ タイプに吸着させ、水洗し
た後、0.5規定アンモニア水で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧
濃縮し、得られる油状物を、IRC-50の NH_4^+ タイプに吸着させ、水
で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、(2SR)-3-ヒド
ラジノー1, 2-プロパンジオール2.2gを無色固体として得た。

15 Rf値: 0.33 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒;

n-ブタノール-酢酸-水=5:2:1)

低分解能FAB-MS (m/z) : 107 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , δ ppm) : 2.51
(1H, dd, $J=7.3, 12.1\text{Hz}$), 2.66 (1H,
20 dd, $J=4.3, 12.1\text{Hz}$), 3.28 (2H, m), 3.
56 (1H, m)

3) 参考例2で製造された化合物1.00gと(2SR)-3-ヒドラジノ
-1, 2-プロパンジオール580mgをN, N-ジメチルホルムアミド
30mlに溶解し、80°Cで2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得
25 られる残渣をセファデックスLH20 (クロロホルム:メタノール:エタ
ノール:水=5:2:2:1)により精製し、表題化合物934mgを得
た。

Rf値: 0.36 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒;

テトラヒドロフラン-メタノール-n-ヘキサノール-ギ酸=10:2:

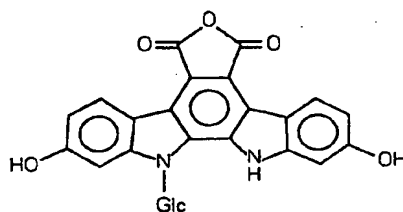
30 4:0.1)

低分解能FAB-MS (m/z) : 609 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 3.01
 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.34-3.45
 (3H, m), 3.56-3.69 (3H, m), 3.74
 5 (1H, m), 4.01 (2H, m), 4.52 (1H, t, J=
 5.6Hz), 4.61 (1H, d, J=4.4Hz), 4.89
 (1H, d, J=5.4Hz), 5.21 (1H, d, J=5.
 3Hz), 5.34 (1H, brs), 5.41 (1H, d, J=
 5.7Hz), 5.75 (1H, dd, J=4.2, 5.
 7Hz), 6.98-7.06 (3H), 7.19 (2H, t, J
 10 =7.6Hz), 8.53 (1H, d, J=7.7Hz), 8.
 71 (1H, dd, J=0.96, 8.0Hz), 9.97
 (1H, s), 10.36 (1H, s), 10.90 (1H, s)

参考例1

式:



で表される化合物。

12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジヒドロキシ-13-(β -D-グルコ
 ピラノシル)-6-メチル-5H-インドロ(2, 3-a)ピロロ(3, 4
 25 -c)カルバゾール-5, 7(6H)-ジオン 1.2gを10%水酸化カ
 リウム水溶液40mlに溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液に2N塩
 酸40mlを加えて中和した後、メチルエチルケトン1Lで抽出した。有機
 層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をアセトン-ヘプタンにて再
 結晶し表題の化合物1.2gを得た。

Rf値: 0.40 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒:

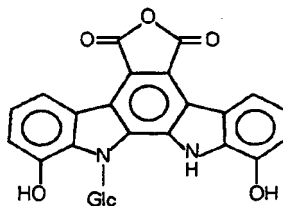
トルエン-アセトニトリル-テトラヒドロフラン-水-酢酸 = 2 :
4 : 2 : 0.5 : 0.1)

低分解能FAB-MS (m/z) : 520 (M)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 11.4
5 (1H, s), 9.95 (1H, s), 9.92 (1H, s),
8.69 (1H, d, J=7.7Hz), 8.63 (1H, d, J
=7.7Hz), 7.25 (1H, d, J=1.5Hz), 7.
03 (1H, d, J=1.5Hz), 6.90 (1H, dd, J=
7.7, 1.5Hz), 6.87 (1H, dd, J=7.7, 1.
10 5Hz), 6.06 (1H, d, 8.0Hz), 5.95 (1H,
t, J=4.6Hz), 5.38 (1H, d, J=5.1Hz),
5.16 (1H, d, J=5.2Hz), 4.99 (1H, d, J
=5.2Hz), 3.30-4.10 (6H, m)

参考例2

15 式



20

で表される化合物:

12, 13-ジヒドロ-1, 11-ジヒドロキシ-13-(β -D-グルコ
ピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバ
25 ゾール-5, 7(6H)-ジオン3.4gを10%水酸化カリウム水溶液
120mlに溶解し、室温にて2時間攪拌した。反応液に2N塩酸
120mlを加えて中和した後、析出した赤色結晶を濾過し、水洗、乾燥す
ることにより、表題の化合物3.0gを得た。

低分解能FAB-MS (m/z) : 520 (M)⁺, 521 (M+H)⁺

30 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 3.42

(1 H, m), 3. 56 - 3. 70 (2 H, m), 3. 76
 (1 H, m), 3. 95 - 4. 10 (2 H, m), 4. 95
 (1 H, d, J = 4. 6 Hz), 5. 24 (1 H, d, J = 5.
 4 Hz), 5. 32 (1 H, dd, J = 4. 9, 5. 1 Hz),
 5 7. 06 (2 H, dd, J = 7. 6, 7. 8 Hz), 7. 09
 (1 H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 20 (1 H, d, J = 7.
 8 Hz), 7. 40 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 36
 (1 H, d, J = 7. 6 Hz), 8. 51 (1 H, d, J = 7.
 6 Hz), 10. 13 (1 H, s), 10. 52 (1 H, s),
 10 11. 11 (1 H, s)

参考例 3

式: $\text{H}_2\text{NNHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$

で表される化合物の製造。

1) ジヒドロキシアセトン二量体 10. 0 g、カルバジン酸 tert-ブ
 15 チルエステル 14. 7 g をエタノール 500 ml に溶解し、室温で 15 時間
 攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルより再結晶させ、2-
 (tert-ブチルオキシカルボニル) ヒドラゾノ-1, 3-プロパンジ
 オールを 18. 67 g 無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 1. 49
 20 (9 H, s), 3. 92 (2 H, d, J = 5. 2 Hz), 4. 24
 (2 H, d, J = 5. 0 Hz), 4. 88 (1 H, t, J = 5.
 8 Hz), 5. 61 (1 H, t, J = 5. 1 Hz), 9. 98
 (1 H, brs)

2) 2-(tert-ブチルオキシカルボニル) ヒドラゾノ-1, 3-プロ
 25 パンジオール 5. 00 g を 0℃下、ボラン-テトラヒドロフラン錯体
 50 ml を加えた後、室温で 0. 5 時間攪拌した。反応液に 6 規定塩酸
 25 ml を室温で加え、1. 5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得
 られた残留物をダウエックス 50W×4 の H⁺ タイプに吸着させ、水洗した
 後、0. 5 規定アンモニア水で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃
 30 縮し、得られる油状物を、IRC-50 の NH₂ タイプに吸着させ水で溶出

した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、2-ヒドラジノ-1, 3-プロパンジオール2.26 gを無色固体として得た。

低分解能FAB-MS (m/z) : 107 ($M+H$)⁺

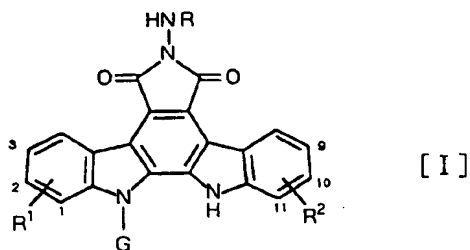
¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD, δ ppm) : 2.78 (1H, m), 3.50-3.75 (4H, m)

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、優れた抗腫瘍効果を有することから医薬の分野において抗腫瘍剤として有用である。

請求の範囲

(1) 一般式 [I]



[式中、Rは1～3個の水酸基を有する炭素数2～4個のアルキル基を示し、R¹及びR²は水素原子又はOHを示し、Gは五炭糖基又は六炭糖基を示す。但し、R¹及びR²が同時に水素原子であることがなく、またRがCH(CH₂OH)₂の時、R¹が1位のOHであって、R²が11位のOHである場合及びRがCH(CH₂OH)₂の時、R¹が2位のOHであって、R²が10位のOHである場合を除く] で表される化合物又はその製薬学的に許容しうる塩。

15

(2) R¹が1位のOHの時R²が9位のOH、R¹が1位のOHの時R²が10位のOH、R¹が2位のOHの時R²が9位のOH、R¹が2位のOHの時R²が11位のOH、R¹が3位のOHの時R²が10位のOH、R¹が3位のOHの時R²が11位のOH、又はR¹及びR²のうちいずれか一方が水素原子であり、他方がOHである請求項1記載の化合物又はその製薬学的に許容しうる塩。

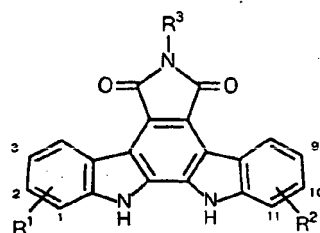
20

(3) GがD-グリコシル基である請求項1又は2記載の化合物又はその製薬学的に許容しうる塩。

25

(4) 一般式

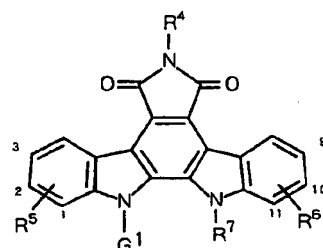
30



[II]

〔式中、 R^3 は低級アルキル基、ベンジルオキシメチル基又はアラルキル基を示し、 R^1 及び R^2 は請求項1に記載の意味を有する。但し、 R^1 が1位のOHである時、 R^2 が11位のOHである場合及び R^1 が2位のOHである時、 R^2 が10位のOHである場合を除く〕で表される化合物。

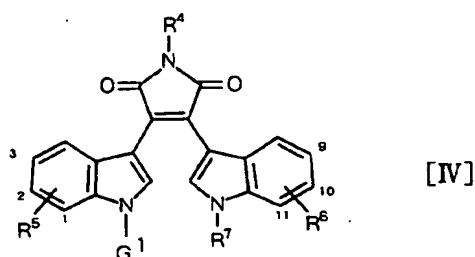
(5) 一般式



[III]

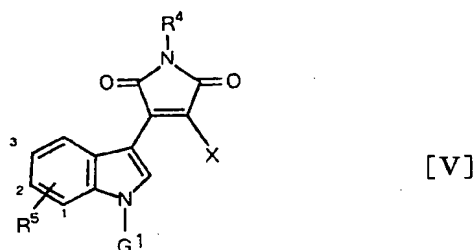
〔式中、 G^1 は保護された五炭糖基又は六炭糖基を示し、 R^4 は水素原子、低級アルキル基、ベンジルオキシメチル基又はアラルキル基を示し、 R^5 及び R^6 は水素原子又は保護されたOHを示し、 R^7 は水素原子又はインドール骨格のアミノ基の保護基を示す。但し、 G^1 が保護されたD-グリコシル基の時、 R^5 が1位の保護されたOHであって、 R^6 が11位の保護されたOHである場合及び G^1 が保護されたD-グリコシル基の時、 R^5 が2位の保護されたOHであって、 R^6 が10位の保護されたOHである場合を除く〕で表される化合物。

(6) 一般式



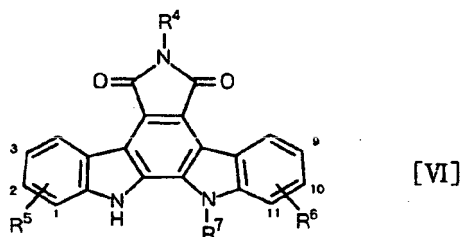
10 [式中、 $R^1 \sim R^6$ 、 R^7 及び G^1 は請求項5記載の意味を有する。但し、 G^1 が保護されたD-グリコシル基の時、 R^5 が1位の保護されたOHであって、 R^6 が11位の保護されたOHである場合及び G^1 が保護されたD-グリコシル基の時、 R^5 が2位の保護されたOHであって、 R^6 が10位の保護されたOHである場合を除く]で表される化合物。

(7) 一般式



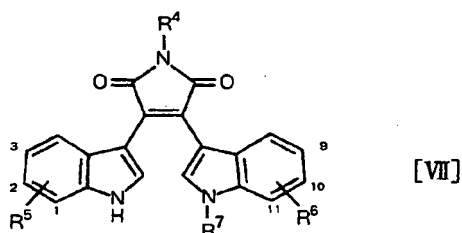
25 [式中、Xは脱離基を示し、 R^1 、 R^5 及び G^1 は請求項5に記載の意味を有する。但し、 G^1 が保護されたD-グリコシル基の時、 R^5 が1位又は2位の保護されたOHである場合を除く]で表される化合物。

(8) 一般式



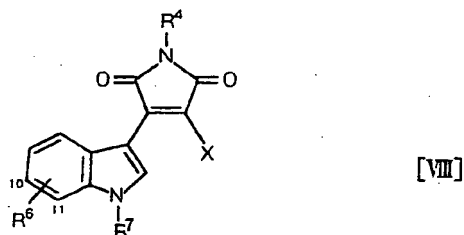
〔式中、 $R^1 \sim R^6$ 及び R^7 は請求項5に記載の意味を有する。但し、 R^5 が1位の保護されたOHである時、 R^6 が11位の保護されたOHである場合、 R^5 が2位の保護されたOHである時、 R^6 が10位の保護されたOHである場合を除く〕で表される化合物。

(9) 一般式



〔式中、 $R^1 \sim R^6$ 及び R^7 は請求項5に記載の意味を有する。但し、 R^5 が1位の保護されたOHである時、 R^6 が11位の保護されたOHである場合、 R^5 が2位の保護されたOHである時、 R^6 が10位の保護されたOHである場合を除く〕で表される化合物。

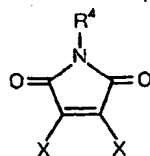
(10) 一般式



〔式中、 R^1 、 R^6 及び R^7 は請求項5に記載の意味を有し、Xは請求項7に記載の意味を有する。但し、 R^6 が10位のOH又は11位のOHである場

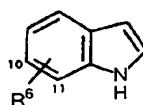
合を除く] で表される化合物。

(11) 一般式



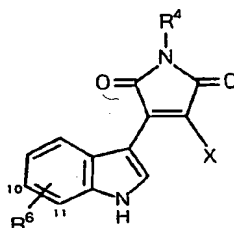
[IX]

[式中、 R^4 は請求項5に記載の意味を有し、 X は請求項7に記載の意味を有する] で表される化合物に、一般式



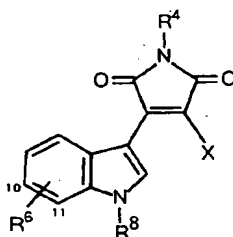
[X]

[式中、 R^6 は請求項5に記載の意味を有する] で表される化合物を有機金属化合物の存在下反応させ、一般式



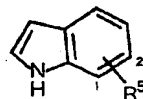
[XI]

[式中、 R^4 、 R^6 及び X は前記の意味を有する] で表される化合物を製造し、次いでインドール骨格のアミノ基の水素原子を保護し、一般式



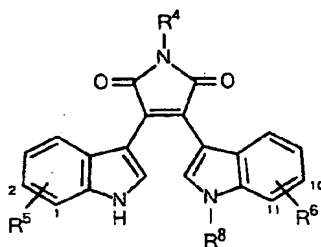
[XII]

[式中、 R^4 、 R^6 及び X は前記の意味を有し、 R^8 はインドール骨格のアミノ基の保護基を示す] で表される化合物を製造し、次いで、この化合物に有機金属化合物の存在下、一般式



[XIII]

[式中、 R^5 は請求項5に記載の意味を有する] で表される化合物を反応させ、一般式

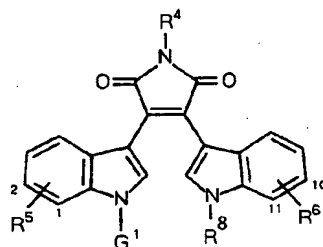


[XIV]

[式中、 $R^4 \sim R^6$ 及び R^8 は前記の意味を有する] で表される化合物を製造し、次いでミツノブ反応により、一般式



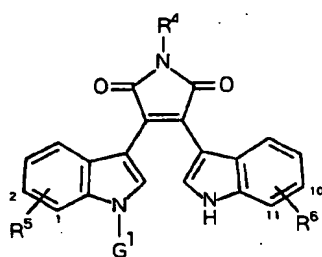
[式中、 G^1 は請求項5に記載の意味を有する] で表される化合物を反応させ、一般式



[XVI]

[式中、 G^1 、 $R^4 \sim R^6$ 及び R^8 は前記の意味を有する] で表される化合物を製造し、次いでインドール骨格のアミノ基の保護基を除去し、一般式

5

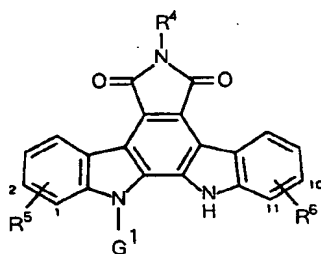


[XVII]

10

[式中、R¹～R⁶及びG¹は前記の意味を有する] で表される化合物を製造し、次いでこの化合物を酸化剤を用いて環化させることにより、一般式

15

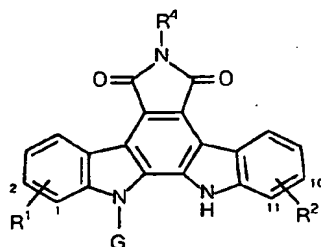


[XVIII]

20

[式中、R¹～R⁶及びG¹は前記の意味を有する] で表される化合物を製造し、OHの保護基を除去することにより、一般式

25

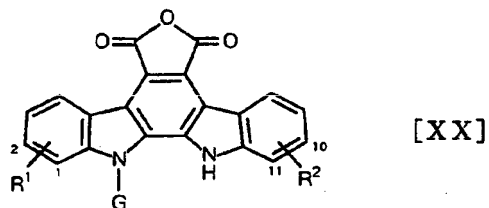


[XIX]

30

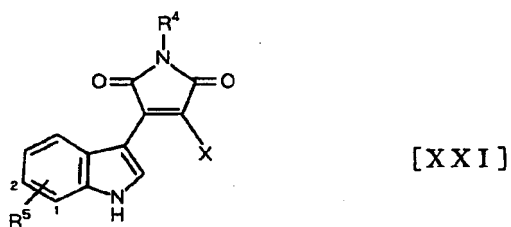
[式中、R¹、R²及びGは請求項1に記載の意味を有し、R⁴は前記の意味を有する] で表される化合物を製造し、この化合物に塩基を反応させること

により、一般式



10 [式中、R¹、R²及びGは前記の意味を有する]で表される化合物を製造し、次いでH₂NNHRを反応させることを特徴とする請求項1に記載の化合物の製造法。

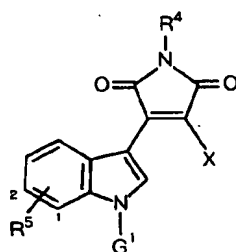
(12) 一般式



20 [式中、R⁴及びR⁵は請求項5に記載の意味を有し、Xは請求項7に記載の意味を有する]で表される化合物に、ミツノブ反応により、一般式

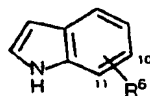


30 [式中、G'は請求項5に記載の意味を有する]で表される化合物を反応させ、一般式



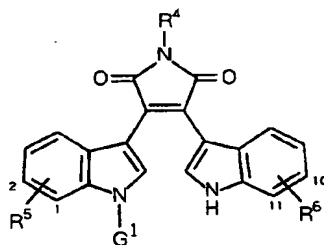
[V]

[式中、 R^4 、 R^5 、 G^1 及び X は前記の意味を有する] で表される化合物を製造し、次いで有機金属化合物の存在下に一般式



[X]

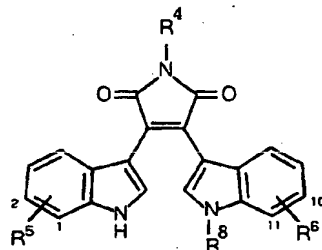
[式中、 R^6 は請求項5に記載の意味を有する] で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式



[XVII]

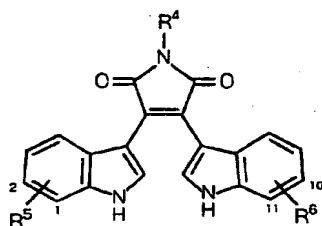
[式中、 R^4 、 R^6 及び G^1 は前記の意味を有する。但し、 G^1 が保護されたD-グリコシル基の時、 R^5 が1位の保護されたOHであって、 R^6 が11位の保護されたOHである場合及び G^1 が保護されたD-グリコシル基の時、 R^5 が2位の保護されたOHであって、 R^6 が10位の保護されたOHである場合を除く] で表される化合物の製造法。

(13) 一般式



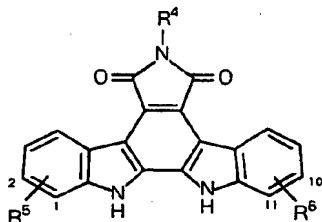
[XIV]

〔式中、 $R^1 \sim R^6$ は請求項5に記載の意味を有し、 R^8 は請求項11に記載の意味を有する〕で表される化合物のインドール骨格のアミノ基の保護基を除去し、一般式



[XXII]

〔式中、 $R^1 \sim R^6$ は前記の意味を有する〕で表される化合物を製造し、この化合物に酸化剤を反応させることにより環化し、一般式

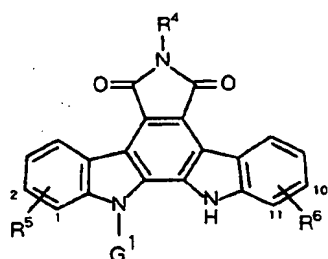


[XXIV]

〔式中、 $R^1 \sim R^6$ は前記の意味を有する〕で表される化合物を製造し、この化合物に塩基の存在下、一般式



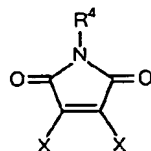
〔式中、 X^1 は脱離基を示し、 G^1 は請求項5に記載の意味を有する〕で表される化合物を反応させることを特徴とする、一般式



[XVIII]

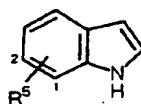
[式中、 $R^4 \sim R^6$ 及び G^1 は前記の意味を有する。但し、 G^1 が保護されたD-グリコキシル基の時、 R^5 が1位の保護されたOHであって、 R^6 が11位の保護されたOHである場合及び G^1 が保護されたD-グリコキシル基の時、 R^5 が2位の保護されたOHであって、 R^6 が10位の保護されたOHである場合を除く]で表される化合物の製造法。

(14) 一般式



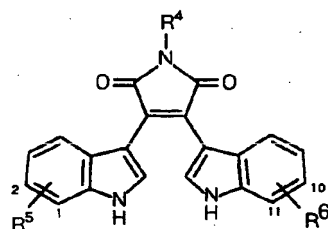
[IX]

[式中、 R^4 は請求項5に記載の意味を有し、 X は請求項7に記載の意味を有する]で表される化合物に、有機金属化合物の存在下、一般式



[XIII]

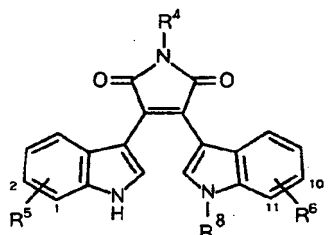
[式中、 R^5 は請求項5に記載の意味を有する]で表される化合物を2分子付加させることを特徴とする一般式



[XXII]

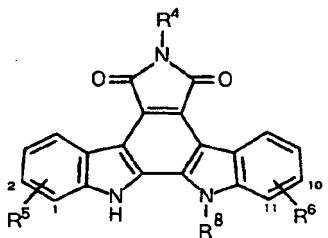
[式中、 R^4 及び R^5 は前記の意味を有し、 R^6 は請求項5に記載の意味を有する。但し、 R^5 が1位の保護されたOHである時、 R^6 が11位の保護されたOHである場合及び R^5 が2位の保護されたOHである時、 R^6 が10位の保護されたOHである場合を除く] で表される化合物の製造法。

(15) 一般式



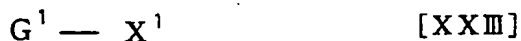
[XIV]

[式中、 $R^4 \sim R^6$ は請求項5に記載の意味を有し、 R^8 は請求項11に記載の意味を有する] で表される化合物を製造し、次いで酸化剤を反応させることにより、一般式



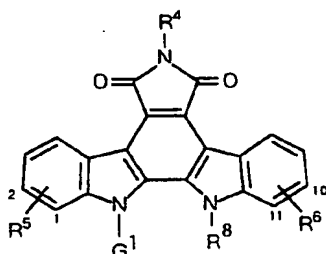
[XXV]

[式中、 $R^4 \sim R^6$ 及び R^8 は前記の意味を有する] で表される化合物を製造し、この化合物に塩基の存在下、一般式



[式中、 G^1 は請求項5に記載の意味を有し、 X^1 は請求項13に記載の意味を有する]で表される化合物を反応させ、一般式

5

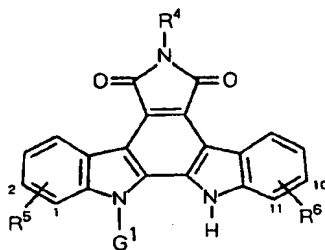


[XXVI]

10

[式中、 $R^4 \sim R^6$ 、 R^8 及び G^1 は前記の意味を有する]で表される化合物を製造し、次いでインドール骨格のアミノ基の保護基を除去することを特徴とする一般式

15



[XVIII]

20

[式中、 $R^4 \sim R^6$ 及び G^1 は前記の意味を有する。但し、 G^1 が保護されたD-グリコシル基の時、 R^5 が1位の保護されたOHであって、 R^6 が11位の保護されたOHである場合及び G^1 が保護されたD-グリコシル基の時、 R^5 が2位の保護されたOHであって、 R^6 が10位の保護されたOHである場合を除く]で表される化合物の製造法。

25

(16) 請求項1～3のいずれかに記載の化合物を含有することを特徴とする抗腫瘍剤。

30

(17) 請求項1～3のいずれかに記載の化合物を投与することを特徴とする癌の治療法。

5

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02404

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07H17/02, A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07H17/02, A61K31/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 6-128283, A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), May 10, 1994 (10. 05. 94), Claims, 1, 4; pages 4, 8, 10 & EP, 545195, A & WO, 93-11145, A	1-5, 8, 16
X	JP, 63-198695, A (Bristol-Myers Co.), August 17, 1988 (17. 08. 88), Pages 5, 9 & EP, 445736, A & US, 4808613, A	4, 5, 8, 9, 13-15
X	JP, 1-233281, A (F. Hoffmann-La Roche & Co., AG.), September 19, 1989 (19. 09. 89), Claims 1, 7 & EP, 328026, A & US, 5057614, A	6
A	Gallant, M. Link, J. T. and Danishefsky, S. J. A stereoselective synthesis of indole-8-N-glycosides: An application to the synthesis of rebeccamycin. J. Org. Chem., 1993, Vol. 58, pages 343-349	1 - 16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search November 28, 1996 (28. 11. 96)	Date of mailing of the international search report December 10, 1996 (10. 12. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02404

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 95-30682, A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), November 26, 1995 (16. 11. 95)	1 - 16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02404

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention of Claim 17 pertains to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

A group of inventions of Claims 4 to 10 is one relating to the intermediates for the final products as claimed in Claims 1 to 3 while a group of inventions of Claims 12 to 15 is one relating to the processes for producing some of these intermediates. Since, however, there are publicly known intermediates (corresponding to the compounds XX in the specification of the instant application) between these intermediates and the final products, the intermediates as claimed in Claims 4 to 10 and the final products do not have any technical relevancy to each other. Thus the group of inventions of Claims 1 to 3 and that of claims 4 to 10 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02404

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

form a single general inventive concept. Since the group of Claims 12 to 15 relates to the processes for producing some of the above-mentioned intermediates, thus, this group of inventions and that of Claims 1 to 3 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. It is to be noted that the compounds XX are described in JP, 6-128283, A.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07H17/02, A61K31/70

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07H17/02, A61K31/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 6-128283, A (萬有製薬株式会社), 10. 5月. 1994 (10. 05. 94), 特許請求の範囲第1項, 第4項, 第4頁, 第8頁, 第10頁&EP, 545195, A&WO, 93-11145, A	1-5, 8, 16
X	JP, 63-198695, A (プリストル・マイアーズ コムパニー), 17. 8月. 1988 (17. 08. 88), 第5頁, 第9頁&EP, 445736, A&US, 4808613, A	4, 5, 8, 9, 13-15
X	JP, 1-233281, A (エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・ウント・コンパニー・アクチエンゲゼルシャフト), 19. 9月. 1989 (19. 09. 89), 特許請求の範囲第1項, 第7項&EP, 328026, A&US, 5057614, A	6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 11. 96

国際調査報告の発送日

10.12.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4C

9551

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Gallant, M. Link, J. T. and Danishefsky, S. J. A stereoselective synthesis of indole- β -N-glycosides: An applicatkon to the synthesis of rebeccamycin. J. Org. Chem., 1993, Vol. 58, pages 343-349.	1-16
PA	WO, 95-30682, A (萬有製薬株式会社 16. 11月. 1995 (16. 11. 95))	1-16

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲17の発明は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲4~10の発明群は、同1~3に記載の最終生成物に対する中間体の発明群であり、同12~15の発明はこれらの中間体の一部のものの製造方法の発明群であるが、これらの中間体と最終生成物の間には公知の中間体(本願明細書中の化合物XXに相当する)が存在するので、同4~10に記載の中間体と最終生成物の間には技術的な相互関連性は見いだせない。したがって、請求の範囲1~3の発明群と同4~10の発明群は、単一の一般的発明概念を形成するように関連している一群の発明であるとは認められない。また、請求の範囲12~15の発明群は、上記の中間体の一部のものの製造方法に関するものであるから、請求の範囲1~3の発明群と単一の一般的発明概念を形成するように関連している一群の発明であるとは認められない。なお、化合物XXはJP, 6-128283, Aに記載されている。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)